

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

Direktor (Vorstand): Professor Dr. Wolfgang Forth

DIE THERAPIE DER LITHIUMVERGIFTUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
STEFAN SCHMIDT-COLINET
aus Göttingen

1980

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität
München

Direktor (Vorstand): Prof. Dr. Wolfgang Forth

DIE THERAPIE DER LITHIUMVERGIFTUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Stefan Schmidt-Colinet
aus
Göttingen

1980

1. Berichterstatter: Prof.Dr.Wolfgang Forth
Mitberichterstatter: Prof.Dr.Nikolaus Weger
Dekan: Prof.Dr.Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1980



INHALTSÜBERSICHT

SEITE

1.	EINLEITUNG	1
	Literaturüberblick, Ziel der Arbeit	
2.	PHARMAKOLOGIE	10
2.1	Chemie	
2.2	Präparate	
2.3	Verteilung	
2.4	Ausscheidung	
2.5	Wirkungsmechanismus	
3.	KLINIK	16
3.1	Indikation	
3.2	Serumkonzentration	
3.3	Nebenwirkungen und ihre Therapie	
	a. bei Therapiebeginn	
	b. bei Dauerbehandlung	
	c. bei Intoxikation durch:	
	I. Lithium-Überdosierung	
	II. erniedrigte Lithium-Clearance	
	III. erhöhte Lithium-Konzentration	
	bei normaler Clearance	
	d. Kontraindikationen	
4.	KASUISTIKEN	27
4.1	Fall 1: L.K.	
4.2	Fall 2: A.S.	
4.3	Fall 3: I.N.	
4.4	Fall 4: U.H.	
4.5	Fall 5: H.E.	

INHALTSÜBERSICHT

SEITE

5.	DISKUSSION	49
	Stellungnahme zur Therapie	
5.1	Fall 1: Mannit, Kochsalz, Spiro- nolacton, Euphyllin	
5.2	Fall 2:	
5.3	Fall 3: Mannit, Furosemid, Magen- spülung, Kochsalz, Bikarbo- nat, Peritonealdialyse, Eta- crynsäure	
5.4	Fall 4: Kochsalz, Bikarbonat, Eu- phyllin, Mannit, Harn- stoffdiurese	
5.5	Fall 5: Magenspülung, Kochsalz	
6.	RICHTLINIEN FÜR DIE THERAPIE	65
	"Die beste Therapie" - Verhütung einer Intoxikation	
7.	ZUSAMMENFASSUNG	68
8.	LITERATURVERZEICHNIS	73
9.	LEBENS LAUF	97

1. EINLEITUNG

Im Jahre 1817 entdeckte ARFVEDSON (- Zit. nach LJUNGBERG) im Laboratorium von Berzelius das Element Lithium, so benannt, da es in vielen Gesteinen (gr. Lithos) enthalten ist. Mit seinem spezifischen Gewicht von 0,534 (113) ist es das leichteste aller Metalle (127) und findet sich weitverbreitet in der Natur. Schon Mitte des 19. Jahrhunderts gelangte es durch Alfred GARROD 1865 (nach NOYES) in der Medizin als Lithium-Karbonat und Lithium-Zitrat in der Behandlung der Gicht und des Rheumatismus zur Anwendung (- Zit. nach OTTOSEN (130)). Dies allerdings nur solange, bis die Therapie als nutzlos erkannt wurde. In den 40-iger Jahren dieses Jahrhunderts verwendete man Lithium-Chlorid in Amerika als Salzersatz bei Patienten mit kochsalzarmer Diät bei Hypertonie, Herz- und Niereninsuffizienz (73). Dies führte zu Vergiftungen mit zum Teil tödlichem Ausgang (36). Hierbei wurde tragisch belegt, daß ein Kochsalzmangel die Lithiumausscheidung senken und damit zu Intoxikationen führen kann (116). Obwohl Lithium eines der ältesten psychotropen Mittel ist und der eigentlichen Ära der Psychopharmaka vorausging, waren seine allgemeine Anwendung und Verbreitung zunächst wegen starker Nebenwirkungen oder tödlichen Komplikationen nur langsam.

1949 schreibt J. CADE (29) in Australien zum ersten Mal von Erfolgen beim Einsatz von Lithium als Beruhigungsmittel gegen psychotische Erregungszustände. Alle zehn manischen Patienten des Autors sprachen gut auf die Therapie mit Lithium an. 1954 führten der Däne SCHOU

und Mitarbeiter (148) die ersten kontrollierten Studien zur Therapie der Manie mit Lithiumsalzen durch. Das positive Ergebnis, eine gute therapeutische Wirksamkeit gegen manische Phasen bei etwa 80% der Patienten - wird 1963 in Doppelblindversuchen von MAGGS (117) und desgleichen in den folgenden Jahren von verschiedenen anderen Autoren (15, 35, 38, 87, 121, 135, 136, 176) bestätigt.

Ebenfalls im Jahre 1963 setzen SCHOU (150) und HARTIGAN (78) Lithium erfolgreich in der Behandlung der manisch-depressiven Psychose und der remittierenden Depressionen ein (Tab. 1).

Seit dieser Zeit ist die segensreiche Wirkung des Lithium immer bekannter und sein Einsatz in der Psychiatrie immer häufiger geworden. Dabei stieg allerdings neben Vergiftungserscheinungen bei normalen Lithium-Serumkonzentrationen (3, 34, 82, 102, 118, 180, 191) auch die Gefahr von möglichen Lithium-Intoxikationen (Tab. 2).

Deshalb soll hier der Versuch unternommen werden, anhand eigener Fälle und der Literatur eine möglichst effektive Therapie der Lithiumvergiftung zu erarbeiten.

Tabelle 1: Doppelblindstudien mit zwei Patientengruppen: Patient mit Rückfälle und Patient ohne Rückfälle innerhalb der Untersuchungsperiode

AUTOR	DIAGN.-GRUPPE	MEDIKAMENT	PAT.-ZAHL gesamt	RÜCKFÄLLE mit ohne	SIGNIFI- KANZ *
MELIA	bipolar + mono- polar	Li. Placebo	9 9	5 7	4 2 nicht sig- nifikant
BAASTRUP (1970)	monopolar	Li.	17	0	17
		Placebo	17	9	8
	bipolar	Li.	28	0	28
		Placebo	22	12	10
	monopolar + bi- polar	Li.	45	0	45
		Placebo	39	21	18
$p = 0,001$					
COPPEN	bipolar	Li.	16	3	13
		Placebo	22	21	1
	monopolar	Li.	11	2	9
		Placebo	14	11	3
$p = 0,01$					
	bipolar + mono- polar	Li.	27	5	22
		Placebo	36	32	4
$p < 0,001$					

Tabelle 1:

Fortsetzung

AUTOR	DIAGN.-GRUPPE	MEDIKAMENT	PAT.-ZAHL gesamt	RÜCKFÄLLE mit	ohne	SIGNIFI- KANZ *
HULLIN	monopolar + bi- polar	Li. Placebo	18	1	17	$p = 0,05$
			18	6	12	
CUNDALL	bipolar	Li. Placebo	12	4	8	$p < 0,05$
			12	10	2	
	monopolar	Li. Placebo,	4	3	1	nicht sig- nifikant
			4	2	2	
	bipolar + mono- polar	Li. Placebo	16	7	9	nicht sig- nifikant
			16	12	4	
STALLONE	bipolar	Li. Placebo	19	5	14	$p < 0,001$
			23	21	2	
PRIEN (111)	bipolar	Li. Placebo	85	36	49	$p < 0,001$
			86	75	11	
PRIEN (112)	bipolar	Li. Placebo	14	5	9	$p < 0,05$
			10	9	1	
	monopolar	Li. Placebo	23	13	10	$p < 0,05$
			21	19	2	
	bipolar + mono- polar	Li. Placebo	37	18	19	$p < 0,001$
			31	28	3	

* Einseitiger Vierfeldertest bei $N \leq 60$, chi-Quadrat-Test bei $N > 60$

Tabelle 2: Lithiumintoxikationen mit Serumkonzentration über 2 mval/l

Verfasser	Jahr	Fallzahl	letal	höchster Li.-Spiegel	Erste Symptome	Besonderheiten
Corcoran	1949	6	2	-	-	Lithium als Salzersatz bei Herzinsuffizienz
Hanlon	1949	4	1	2,2 - 4,8	-	Lithium als Salzersatz bei Herzinsuffizienz
Stern	1949	1	-	-	Appetitlosigkeit	Lithium als Salzersatz bei Herzinsuffizienz
Roberts	1950	1	1	-	Erbrechen	Tod nach epileptischen Anfällen am 9. Tag
Glesinger	1954	4	1	-	-	Dreimal epileptische Anfälle
Trautner	1955	1	1	über 5	Müdigkeit	Tod nach Kreislaufver- sagen
Daumézon	1955	1	-	-	Übelkeit	Heilung nach 3 Monaten
Sivadon	1955	2	-	-	Muskelschwäche	Nach Absetzen Besserung
Coats	1957	6	-	2,3 - 4,2	Ataxie	Therapie mit Glukose, Insulin, NaCl und KCl
Verbov	1965	1	-	4,5	Fieber	Ataxie nach 3 Wochen

Tabelle 2: Fortsetzung

Verfasser	Jahr	Fallzahl	letal	höchster Li.-Spiegel	Erste Symptome	Besonderheiten
Schou	1968	8	3	2 - 6	-	3x Tod durch pulmonale Komplikationen, einmal suizidal
Buhl	1968	3	1	-	Dysarthrie, Somnolenz	1x suizidal, 1x versehentlich Überdosis
Andisen	1969	1	-	3	Somnolenz	Behandlung mit HD, 5 Tage Koma
Hawkins	1969	1	1	3,5	-	Tod durch Rebound nach HD am 6. Tag
Holmberg	1969	1	-	2,7	-	Nach Alkoholabusus
Allgéen	1969	4	-	2,6 - 3,6	Somnolenz	-
Horrowitz	1969	1	-	8,2	Diarrhoe	Suizidversuch
Gaind	1970	1	-	3,2	Bewußtlosigkeit	Epileptische Anfälle
Mc Knelly	1970	1	-	2,5	Müdigkeit	Herzinsuffizienz

Tabelle 2: Fortsetzung

Verfasser	Jahr	Fallzahl	letal	höchster Li.-Spiegel	Erste Symptome	Besonderheiten
Angst	1970	1	-	über 2	Somnolenz	Vergiftung nach Fieber
Wilbanks	1970	1	-	4,4	Diarrhoe	Zwei Tage nach Entbindung
Aoki	1971	1	-	5,0	Diarrhoe	Zwei Tage nach Entbindung
Castaing	1971	1	-	-	Somnolenz	Nach 6 Monaten noch cerebelläre Ataxie
Wilson	1971	1	-	4,6	Erbrechen	Behandlung mit PD
Woody	1971	1	-	4,4	Stupor, Cyanose	Nach Entbindung
Dias	1972	1	1	?	Somnolenz	Tod im Koma nach 6 Tagen, PD, Vergiftung durch Salzentzug
Gautier	1972	1	-	8 - 9	Koma	Anurie, Krämpfe
v.Hartitsch	1972	3	-	2,3 - 5	Somnolenz	2x Dauerschaden, PD, HD
Koufen	1972	6	-	2,1 - 4,7	-	-
Favarel	1972	1	-	über 4,2	Klonische Zuckungen	Transfusion von 2 l Blut
Shrader	1972	1	-	4,0	Diarrhoe	Nach NaCl-armer Diät

Tabelle 2: Fortsetzung

Verfasser	Jahr	Fallzahl	letal	höchster Li.-Spiegel	Erste Symptome	Besonderheiten
Maggs	1972	1	-	3,0	-	Zu Behandlungsbeginn
Chapman	1972	1	1	4,6	Übelkeit	Bronchiopneumonie und Lungenödem
Ibe	1972	1	-	3,75	-	Ödemausschwellung nach Herzinsuffizienz
Piton	1973	1	-	3,57	Desorientiert	Ein Tag nach Entbin- dung
Allain	1973	1	-	4,2	Tremor	Anurie, 2x PD, 2x HD
Lavender	1973	1	-	5,2	Diarrhoe	7 Tage Anurie, PD
Juul-Jensen	1973	2	-	2,9; 5,6	Somnolenz	1x suizidal mit Dauer- schaden nach 5 Jahren
Andisen	1974	1	1	> 6,8	Lethargie, Somnolenz	Anurie - Tod
Humbert	1974	1	-	3,8	Somnolenz	Externe Herzmassage, PD
Jephcott	1974	1	-	3,4	Bewusstlosigkeit	Nach Anästhesie
Lang	1974	2	-	über 2; über 4	Erbrechen Tremor	- Doppelmedikation
Hurtig	1974	1	-	3,0	Somnolenz	Durch Diuretika und salzarter Diät
Lutz	1975	1	-	5,6	Desorientiert	Durch Diuretika
Macfie	1975	1	-	2,4	Verwachsene Sprache	Durch Diuretika

Tabelle 2: Fortsetzung

Verfasser	Jahr	Fallzahl	letal	höchster Li.-Spiegel	Erste Symptome	Besonderheiten
Mc.Cawley	1975	1	-	4,0	Verwachsene Sprache	Während manischer Phase selbst überdosiert
Thornton	1975	1	-	2,5	Tremor	Fieber, Leukozytose über 20.000
Achong	1975	1	1	14	Erbrechen	Suizidal, Magenspülung, PD, HD, Atemstillstand 5. Tag
Gabriel	1975	2	-	6,9;5,9	Diarrhoe, Somnolenz	2x suizidal
Johansen	1975	1	1	über 3,3	Diarrhoe	Nach Fieber
Zingraff	1975	1	-	3,0	Verwachsene Sprache	Chronische Urämie
Jensen	1975	1	-	6,9	-	Suizidal, PD, Magenspülung, HD
Racle	1976	1	-	3,3	Somnolenz	Überdosierung aus Unkenntnis
Johnson	1976	2	-	2,5;3,0	Somnolenz, Tremor	Dauerschaden nach 2 Jahren
Goldwater	1976	1	-	4,8	Somnolenz	Dauerschaden nach 1/2 Jahr

2. PHARMAKOLOGIE

2.1 CHEMIE

Lithium ist das erste Element in der Gruppe der Alkalimetalle und damit chemisch dem Natrium und Kalium sehr verwandt (164). Das einwertige Kation ist stark elektropositiv, sehr reaktiv und kommt daher in der Natur nur in monovalenter (Ionen-) Bindung vor. Der Nachweis des Lithium erfolgt flammenphotometrisch (bei 670,8 nm) oder mit der Atom-Absorption-Spektralphotometrie (45,75,10,83). Lithium-Carbonat, das in der Medizin meist verwendete Lithium-Salz, löst sich nur schlecht in Wasser auf (1 g auf 100 ml H₂O).

2.2 PRÄPARATE

Folgende Lithium-Präparate sind in Deutschland im Handel:

Tabelle 3: Übersicht über in Deutschland im Handel befindlichen Präparate und deren Lithium-Gehalt.

	Li.-Gehalt (mval)	Trägersalzmenge (mg)	Salz
Quilonum ^R	8,1	535	Acetat
Li.-Aspartat	3,2	500	Aspartat
Quilonum retard ^R	12,2	450	Carbonat
Hypnorex ^R	10,8	400	Carbonat
Li.-Dunles ^R	6,0	330	Sulfat

Von diesen sind die Präparate 3-5 Retard-Tabletten. Die einzelnen mg-Angaben können leicht zu Mißverständnissen führen, da der Lithium-Gehalt und nicht der Salzgehalt in einer Tablette entscheidend ist.

Tabelle 4: Lithium-Gehalt einiger Lithium-Trägersalze (110).

1 g Lithium-Karbonat	27,0 mval Li.
1 g Lithium-Sulfat	15,6 mval Li.
1 g Lithium-Aspartat	6,4 mval Li.

Auch für die Resorption spielt die Art des Salzes keine Rolle (9).

2.3 VERTEILUNG

Trotz der schnellen Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt, (höchster Lithium-Serumspiegel etwa nach 2-4 Stunden, totale Lithium-Absorption nach 6-8 Stunden (8, 24, 134, 154)) tritt ein relativ gleichmäßiger Serumspiegel erst nach ungefähr 7 Tagen ein (33, 156). Erst nach dieser Zeit und in manchen Fällen erst nach 3-6 Monaten beginnt der therapeutische Effekt (21). Lithium wird nicht an Plasmaproteine gebunden und nicht metabolisiert (169, 134, 152, 163). Es passiert passiv nur langsam die Zellmembran und gelangt - bis zu einem Gleichgewichtsgradient von bis zu 4:1 in den intrazellulären Raum (33). Dabei verdrängt das Lithium-Ion Natrium⁺ aus der Zelle. Es wird aus Ery

throzyten nicht aktiv rücktransportiert (107,119,120). Es verdrängt Natrium aus der Zelle, wobei Natrium aber durch aktiven Transport 10 - 25 mal schneller als Lithium aus der Zelle gepumpt werden kann (99). Die Gewebskonzentrationen können aus der folgenden Tabelle ersehen werden, die SCHOU (149/III, 153) anhand von Autopsien von mit Lithium behandelten Patienten erstellt hat.

Tabelle 5: Lithium-Konzentrationen in verschiedenen Geweben (in mval/kg).

Fett:	0,0	Darm:	1,5	Muskel:	2,0
Leber:	1,0	Lunge:	1,6	Myokard:	2,1
Haut:	1,3	Pankreas:	1,6	Knochen:	4,1
Milz:	1,3	Aorta:	1,7	Liquor:	ca.
				1/2 Serumkonz.	
Gehirn:	1,4	Nierenrinde:	1,8		

Man sieht daraus, daß Lithium in keinem Gewebe, ausgenommen im Knochen (22) (und Schilddrüse (12)), besonders angereichert wird. Einmal wurden bei der chemischen Analyse des Herzmuskels einer an Myocarditis verstorbenen Patientin (unter Lithium-Therapie) 214 mval Li./kg vorgefunden (109); hier erhebt sich allerdings die Frage, ob die Analyse richtig war, denn die Ergebnisse der oben angeführten Tabelle wurden mehrfach bestätigt (12, 23, 157, 172, 188).

Bei der Untersuchung der Lithiumkonzentrationen im Gehirn fand SCHOU (162) die niedrigste in Rückenmark und Brücke, die höchste in den Spinalganglien. Hierbei entsprachen die Lithium-Konzentrationen allerdings nur etwa denen der Extrazellulärflüssigkeit. Nach einer Untersuchung von FRANCIS (57), der die Obduktion zweier Patienten mit normaler Lithiumdosierung zugrunde liegt, ist die niedrigste Lithiumkonzentration des Gehirns in der grauen Substanz und die höchste in der Brücke zu finden (siehe auch Tab. 6). Die erhöhte Konzentration in Brücke (und Kleinhirn) ist eine Erklärung für Tremor und Ataxie als Vergiftungszeichen.

Tabelle 6: Lithiumkonzentration (mval/l) im Gehirn zweier Patienten, die unter normaler Lithiumdosierung (900 mg/die) starben.

	Pat. 1	Pat. 2
Serum (post mortem)	0,25	0,35
Graue Substanz	0,15	0,24
Weiße Substanz	0,18	0,34
Cerebellum	0,17	0,35
Pons	0,35	0,65

2.4 AUSSCHIEDUNG

Zu 96% wird Lithium unverändert renal ausgeschieden. 70% bis 80% des Glomerulumfiltrats werden wie Natrium, im proximalen Tubulus rückresorbiert (105), sodaß die Lithium-Clearance nur ungefähr 20% der des Kreatinins entspricht. Hieraus folgt, daß nur Diuretika, die am proximalen Tubulus angreifen, eine Steigerung der Lithium-Clearance bewirken können (185). Die Tatsache, daß Lithium und Natrium im proximalen Tubulus wahrscheinlich um denselben Träger konkurrieren, erklärt, daß bei einem Natrium-Mangel mehr Lithium zurückresorbiert werden kann (123, 143, 115). Die verbleibenden 4% werden hauptsächlich über Faeces und Haut, aber auch mit Sputum, Speichel und Spermaflüssigkeit ausgeschieden (169). Die normale glomeruläre Filtrationsrate von Lithium (etwa 15 - 30 ml/min.) (105) ist weitgehend unabhängig vom Lithium-Serumspiegel (166, 156, 149). Sie sinkt im Alter auf ca. 10 - 15 ml/min. (siehe Tab. 7), was für die Dosierung eine wesentliche Rolle spielt (152, 110).

Tabelle 7: Halbwertszeit von Lithium bei verschiedenen Altersstufen (7,24).

Jugendliche	ca. 18 Std.
Erwachsene	ca. 24 Std.
Ältere	ca. 30 - 36 Std.

Es ist zu beachten, daß manische Patienten Lithium signifikant länger im Körper zurückhalten (6,110,188). Dabei vertragen sie höhere Serumspiegel besser (71,150,198). Erst beim Abklingen der manischen Phase sinken Lithiumbedarf und -toleranz. Damit steigt die Intoxikationsgefahr (102).

2.5 WIRKUNGSMECHANISMUS

Der Wirkungsmechanismus des Lithium ist noch kaum aufgeklärt. Im Gehirn steigert es den Umsatz und beschleunigt intraneural die Desaminierung von Noradrenalin (80,98, 145,146,177). Gleichzeitig hemmt es die Tyroxinhydroxylase, das Enzym, das den geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt beim Aufbau von Noradrenalin katalysiert (37). Diese Mechanismen können die Katecholaminhypothese der Psychopharmakawirkung unterstützen, nach der NA (und 5 Hydroxytryptamin) mit der Geistestätigkeit und möglicherweise auch mit dem manisch depressiven Zustandsbild zusammenhängen, und das derart, daß ein Mangel an Katecholaminen antimanisch und ein Überschuß antidepressiv wirken (27,127,144,145). Nach Lithium-Therapiebeginn steigt die Natrium- und Kaliumausscheidung zunächst signifikant an (17); etwa ab dem 3. Tag fällt sie ab und bleibt dann im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant niedriger (18,100,156, 179,190). Die Serumwerte von Kalzium und Magnesium sind unter Lithium-Therapie etwas erhöht (22,126,152,163,188). Möglicherweise kommt die Hauptwirkung von Lithium durch Elektrolytverschiebungen und nicht durch die Beeinflussung von Katecholaminen zustande (108,118,162). Durch diese Elektrolytverschiebungen wird auch das Ruhepotential der Zellen verändert (7), was wiederum für die kardialen Nebenwirkungen (Abflachung der T-Welle) verantwortlich sein kann (181).

3. KLINIK

3.1 INDIKATIONEN

Die wichtigste Indikation für Lithium ist die Prophylaxe bei manisch depressiven Psychosen (Synonyma: Zykllothymie, Affektpsychosen, bipolare endogene Affektionen (ICD = 296.3 (8,16,21,24,65,103,110,134,137,164,170,189). In der BRD gibt es ca. 2 - 300.000 zykllothyme Patienten. Zahlreiche Autoren haben in Doppelblindstudien, die statistisch hochsignifikante Wirksamkeit von Lithium - eine Reduktion der Phasenfrequenzdauer und -Stärke bei bipolaren endogenen Störungen nachgewiesen (siehe Tab. 1).

Die zweite wichtige Indikation ist die therapeutische Dämpfung akuter Manien (8, 65, 103,110, 164). Unabhängig von Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung sprechen 20% der manischen Patienten nicht auf die Lithium-Therapie an. Allerdings reagieren Diese auch auf andere Medikamente nicht (78). Lithium wirkt hier wie Chlorpromazin, ohne jedoch eine Schläfrigkeit bei den Patienten hervorzurufen (64, 152, 175, 190).

Erfolgversprechend wird Lithium auch bei rezidivierenden Schizo-affektiven Misch-Psychosen (ICD = 295.7) eingesetzt (146).

Eine ganz andere Indikation für Lithium ist die thyreotoxische Krise, die in vielen Fällen eine überraschende Besserung zeigt (54, 165, 167).

Der Einsatz von Lithium bei der Therapie der endogenen Depression hat genauso gute Erfolge wie Imipramin (47, 122, 137, 200). Einzelne Autoren (7, 53, 110)

geben hier allerdings den trizyklischen Antidepressiva den Vorzug. Bei depressiven Alkoholikern stellten MERRY und Mitarbeiter (West Park Hospital, Epsom) mit Lithium-Therapie eine signifikante Abnahme des Alkoholismus fest.

Mit nur wenig Erfolg wurde Lithium auch in der Behandlung von Katatonie, Schizophrenie, Neurosen, Angstzuständen (152, 164), Delirium (199), Epilepsie (49, 195) und prämenstruellem Syndrom (173, 171) angewendet.

Das Leben eines ehemals manisch depressiven Kranken kann sich durch die Lithium-Therapie radikal verändern. Er kann wieder von vorne anfangen ohne aus seinem Bekanntenkreis ausgeschlossen zu werden. Ganz im Gegenteil atmet dieser wahrscheinlich erleichtert auf und findet in ihm wieder einen gleichwertigen Partner, der auch wieder selbst für seine Existenz sorgen kann. Nur zu gut ist es zu verstehen, wenn die Patienten ihr Lithium nach längerer Einnahme und Symptombefreiheit in dem Vertrauen absetzen, völlig geheilt zu sein. Aber auch Patienten, die ihre manischen Zustände vermissen, nehmen ihr Medikament deshalb nicht mehr ein. Leider kommt es danach häufig spontan zu Rückfällen, da der prophylaktische Effekt die Zeit der Tabletteneinnahme meist nicht überdauert. Exakte Studien hierüber liegen noch nicht vor (7).

3.2 SERUMKONZENTRATIONEN

Da die therapeutische Breite des Lithium besonders eng und der optimale Lithium-Spiegel individuell verschieden sind, bedarf es zu Beginn der Therapie einiger Mühe, die jeweils günstige Dosis mit möglichst wenig Nebenwirkungen und einer trotzdem guten prophylaktischen oder therapeutischen Wirkung herauszufinden (19). Dies bedeutet eine zunächst wöchentliche

Blutkontrolle, mit der auch geprüft werden kann, ob der Patient sein Medikament regelmäßig einnimmt (21, 58, 117). Die prophylaktisch bzw. therapeutisch günstigste Serumkonzentration liegt je nach Indikation (siehe Tab. 8) und Patient zwischen 0,4 - 0,8 mval/l (Zahl (200) : 0,3-0,8 mval/l) und 1,2 - 1,6 mval/l (BROWN (24) - 2,2 mval/l) (19, 21, 48, 72, 161, 198). Sie sollte 8 bis 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme gemessen werden (110), da sonst zu hohe Serumwerte auftreten.

Tabelle 8: Therapeutische und prophylaktische Lithium-Dosierung (150).

Therapeutisch:	Lithium-Dosis ca. 50 mval Li./die $\hat{=}$ 3x 600 mg Li.-Karbonat
Prophylaktisch:	Lithium-Dosis ca. 25 mval Li./die $\hat{=}$ 3x 300 mg Li.-Karbonat

3.3 NEBENWIRKUNGEN

Die Beziehung zwischen erhöhter Lithium-Serumkonzentration und auftretenden Nebenwirkungen ist nicht direkt proportional. Diese manifestieren sich wohl eher parallel zur intrazellulären Lithium-Konzentration (49, 60, 83, 142) oder zu der im Liquor (86). Sinnvollerweise werden die Nebenwirkungen, die mit Lithium auftreten können, in drei Gruppen eingeteilt:

- a) Reversible, ungefährliche Nebenwirkungen, die bei Behandlungsbeginn auftreten,

b) Reversible, ungefährliche Nebenwirkungen, die bei Dauertherapie auftreten,

c) gefährliche Nebenwirkungen durch Vergiftungen.

a) Reversible, ungefährliche Nebenwirkungen, die bei Behandlungsbeginn auftreten.

Als initiale Nebenwirkungen treten häufig Übelkeit, Diarrhoe, Polyurie, Polydipsie (= Durst), Muskelschwere und (seltener) Benommenheit auf (84, 164). Charakteristisch und störend ist der feinschlägige (10/sec.) Tremor der Hände (105, 161). Diese reversiblen Nebenwirkungen stehen meist weniger mit der Höhe des Lithium-Serumspiegels, als direkt mit dem Ansteigen der Lithium-Konzentration in Zusammenhang (24, 65). Auf verschiedene Arten können sie gemildert werden:

Um ein steiles Ansteigen des Lithium-Serumspiegels zu vermeiden, könnte man die Gesamtdosis auf viele kleine Einzeldosen über den Tag verteilen. Dies Ziel ist einfacher mit der Verwendung von Retard-Tabletten zu erreichen (siehe Abb. 1), aus denen Lithium in nur geringen Mengen über den Tag hinweg freigesetzt wird.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, die größere von 2 Dosen - oder sogar die gesamte Tagesdosis - abends vor dem Einschlafen zu verabfolgen, damit der Patient die Nebenwirkungen im Schlaf nicht wahrnimmt (161). Auch beim langsamen Einschleichen mit Lithium werden weniger Nebenwirkungen beobachtet, da sich der Körper an die Lithium-Ionen zu gewöhnen scheint (105). Schließlich lassen sich die Nebenwirkungen generell auch durch eine Dosisreduzierung mildern, wobei der therapeutische Effekt allerdings erhalten bleiben muß. Durch Kombination dieser verschiedenen Methoden kann man die initialen,

wie auch die Nebenwirkungen, die während der Dauertherapie auftreten; optimal niedrig halten.

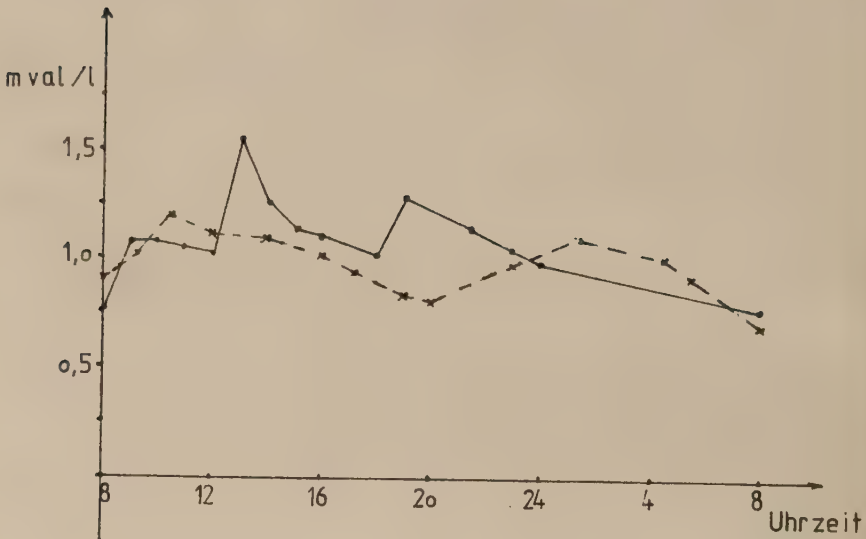


Abb. 1: Lithium-Serumkonzentration über 24 Std. bei einer Person unter Lithium-Dauertherapie mit einfachen Lithiumkarbonat-tabletten (ununterbrochene Linie) und mit Retard-Tabletten (unterbrochene Linie). Einfache Lithium-Tabletten wurden in drei täglichen Dosen von je 12 mval zu den Mahlzeiten verabreicht. Retard-Tabletten wurden in zwei täglichen Dosen von je 18 mval um 8.00 Uhr und um 20.00 Uhr verabreicht (161).

b) Reversible, ungefährliche Nebenwirkungen, die bei Dauertherapie auftreten.

Die Nebenwirkungen, die in späteren Behandlungsphasen auftreten, tauchen oft nur kürzere Zeit (Tage-Monate) auf, um danach wieder zu verschwinden. Ihre Stärke und Häufigkeit sind oft mit einem erhöhten Lithium-Serumspiegel in Zusammenhang zu bringen (25, 164).

Der Handtremor, unter dem etwa 1/3 der Patienten dauernd zu leiden hat (8), ist vor allem für die Patienten störend, die zur Ausübung ihres Berufes eine ruhige Hand brauchen. Aber schon, wenn der Patient seine Tasse nur schwappend zum Mund führen kann, ist diese unangenehme Situation für ihn nicht unterzubewerten.

Therapeutisch können Diazepam, was nur unspezifisch angstlösend wirkt (25, 21) oder ein β -Blocker (z.B. Propanolol, 40-80 mg/die) helfen (56); die Anwendung von Lithium-Aspartat soll allerdings einen Tremor gar nicht erst auftreten lassen (Suppl.).

Bei vielen Patienten kommt es unter der Lithium-Therapie zu einer Gewichtszunahme (in seltenen Fällen bis zu 20 kg). Wenn die Lithium-Dosis nicht verringert werden kann, wird hier für einige Wochen eine tägliche Gabe von T 3 (Trijodthyronin 25-50 μ g) begleitet von einer sinnvollen Diät empfohlen (25). Dabei muß eine ausreichende Natrium-Zufuhr gewährleistet sein. Bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten weist Lithium auch einen thyreostatischen Effekt auf (151). Es hemmt Bildung und Freisetzung von T 3 und Thyroxin (T 4) vor allem bei Hyperthyreosen, was eine erhöhte TSH-Produktion und damit die Ausbildung einer benignen Struma zur Folge haben kann (167, 151, 114, 54, 165). Diese kann allerdings leicht mit der Gabe von T 4 (0,1 mg/die) behoben

werden (25).

Ödeme lassen sich am besten mit Spironolacton (50 mg/die) in Kombination mit einer geringen Lithium-Dosisreduzierung beheben (41). Ebenfalls eine Lithium-Dosisreduktion in Verbindung mit Chlorthiazidbehandlung wird als Therapie des Lithium induzierten Diabetes insipidus empfohlen (111). Wegen Durst und Polyurie als Nebenerscheinungen der Lithium-Therapie mußten manche Patienten bis zu 8 l Flüssigkeit/die zu sich nehmen bzw. ausscheiden. Dies ist mit der geringeren Ansprechbarkeit des Organismus auf ADH (Vasopressin) oder der Hemmung von ADH zu erklären (18, 46, 76, 77, 102, 124).

Möglichkeiten, diesen Nebenwirkungen zu begegnen, bestehen momentan nur darin, die Lithium-Dosis herabzusetzen oder (noch umstritten) die Behandlung mit einem vasopressinanalogen Medikament durchzuführen (174).

Einige weitere Nebenwirkungen treten unter der Lithium-Therapie nur selten auf. Hierzu gehören Psoriasis, allgemeines Aufflackern von Hautkrankheiten, Akne vulgaris, allergische Reaktionen, Verminderung des Muskeltonus, Sehstörungen, eine verminderte Glukosetoleranz (110), Leukozytose von 14.-16.000 (14, 125, 168), eine T-Zacken-Senkung im EKG (42, 181), Hypoproteinämie (bis 1,7 g%) und Eiweiß im Urin (bis Esbach 0,2 %) (14, 84, 102, 161).

Da von 118 Neugeborenen, deren Mütter in der gesamten Schwangerschaft Lithium eingenommen haben, 9 Kinder Mißbildungen, vor allem des Herzens, aufwiesen, wird empfohlen (158), Lithium wenigstens im ersten Trimenon der Schwangerschaft abzusetzen, wenn es der Gesundheitszustand der Patientin irgendwie ermöglicht. Es konnte nämlich noch nicht eindeutig geklärt werden, ob Lithium beim Menschen

teratogen wirkt, oder nicht. Da Lithium auch in die Muttermilch übertritt ($1/4 - 1/3$ der Serumkonzentration (31)), sollen diese Kinder mit der Flasche genährt werden (160). Die Lithium-Clearance steigt in der Schwangerschaft geringfügig an (161) und fällt danach steil ab (159).

c) Gefährliche Nebenwirkungen durch Vergiftungen.

Wie kann es nun zu einer Lithium-Intoxikation kommen? Man könnte hierfür drei Möglichkeiten in Betracht ziehen, allerdings macht die Einteilung der Gründe in einzelne Gruppen Schwierigkeiten, da die Übergänge fließend sind:

1. Eine Lithium-Überdosierung durch:
 - a. mangelnde Lithium-Serumkontrollen, zu Beginn einer Therapie (28),
 - b. in der abklingenden manischen Phase (102, 90, 6),
 - c. suizidal (2).
2. Eine erniedrigte Lithium-Clearance:
 - a. durch Nierenerkrankung (GN, Pyelonephritis (143, 81, 106, 164)),
 - b. durch kochsalzarme Diät (36, 139),
 - c. durch Einnahme von bestimmten Diuretika (105, 193, 182, 185),
 - d. Narkose (93, 97),
 - e. Entbindung (194, 197, 159).
3. Ein erhöhter Lithium-Spiegel bei normaler Clearance:
 - a. durch Fieber oder Hitze (Fieber und Hitze mobilisieren Lithium aus dem Gewebe (102, 169, 143, 74)).

Es ergibt sich als wichtigste Kontraindikation für eine Lithium-Therapie die Niereninsuffizienz (81, 101, 106, 143, 164). Hier kann Lithium nicht genügend ausgeschieden werden und es kommt unwillkürlich zur Vergiftung. Ein weiterer Grund, eine Lithium-Therapie nicht zu beginnen, sind Herz- und Kreislaufleiden, wenn dazu Diuretika und eine kochsalzarme Diät nötig sind (72, 84). Auch in den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft (164), vor Einsetzen der ersten Wehen (Lithium-Clearance sinkt nach der Entbindung rapide (159)) und vor Narkosen und Operationen sollte Lithium abgesetzt werden (72, 93). Am besten sollte Frauen im gebärfähigen Alter zu Lithium zusätzlich ein Antikonzeptivum verordnet werden (72, 103, 105). Schließlich muß auch noch eine fehlende laborchemische Kontrollmöglichkeit als Kontraindikation für eine Lithium-Therapie angesehen werden (28).

Für die Behandlung der Lithium-Vergiftung ist ihre möglichst frühzeitige Diagnosestellung wichtig. Dies ist umso schwieriger, als als erste Intoxikationszeichen so uncharakteristische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit, Schwindel, dysarthrische Störungen, Ataxie und ein grobschlägiger Tremor auftreten (14, 33, 161, 185). Sobald sich eines dieser Zeichen zeigt, sollte der Patient sofort den Arzt aufsuchen, um eine Lithium-Serumkontrolle durchführen zu lassen. Möglicherweise kann auch ein EEG frühzeitig eine Vergiftung aufdecken (95).

Lithium-Vergiftungssymptome (veränd.nach BROWN (24,25,64)).

Gastro-intestinal:

1. Appetitlosigkeit
2. Übelkeit
3. Erbrechen
4. Durchfall
5. Verstopfung
6. Mundtrockenheit
7. Metallischer Geschmack

ZNS:

1. Gefühllosigkeit der Haut
2. Urin- und Kotinkontinenz
3. Verwaschene Sprache
4. Verschwommenes Sehen
5. Schwindel
6. Zerebrale Krampfanfälle
7. EEG-Veränderungen
8. Konzentrationsschwäche
9. Denkverlangsamung
10. Schläfrigkeit, Lethargie
11. Ruhelosigkeit
12. Stupor
13. Verwirrung
14. Koma

Neuromuskulär:

1. Allgemeine Muskelschwäche
2. Ataxie
3. Erhöhte Muskelreizbarkeit (Hypertonus)
 - a) Faszikulieren
 - b) Zuckungen im Gesicht
 - c) klonische Bewegungen aller Glieder
 - d) gesteigerte Eigenreflexe
4. Tremor
5. Nystagmus

Kardiovaskulär:

1. Pulsunregelmäßigkeit (Pulsdefizit)
2. EKG-Veränderungen
3. Blutdruckabfall, Schock

Sonstige:

1. Polyurie, Polydipsie
2. Glucosurie
3. Dehydratation
4. Hautausschlag und -Läsionen
5. Gewichtszu- und -abnahme
6. Haarausfall
7. Quincke Ödem
8. Proteinurie
9. Oligurie, Anurie (vielleicht Schock-
bedingt (133)).

Diese Liste zeigt die Vielzahl von Symptomen, die bei erhöhten und toxischen Lithium-Konzentrationen auftreten können. Es ist noch nicht endgültig geklärt, warum diese Wirkungen nach Absetzen des Präparates so lange andauern (3). Es gibt allerdings Erklärungsversuche, wonach die Lithium-Konzentration im Gehirn, Liquor (86) oder im intrazellulären Raum (143, 49) dafür verantwortlich ist, denn der Austritt von Lithium aus Gewebe oder Zellen erfolgt nur sehr langsam.

4. BENUTZTES MATERIAL

Aus der toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik rechts der Isar der Technischen Universität München (Leitender Arzt: PD Dr.M.v. Clarmann) standen mir 5 Fälle von Lithium-Vergiftungen zur Verfügung. Sie sollen im folgenden dargestellt werden.

4.1 FALL 1

Die 61-jährige Oberlehrerin L.K. war seit 25 Jahren mit einer in Remissionen verlaufenden endogenen Depression mit 3 bis 5 monatigen depressionsfreien Phasen behaftet. Zuletzt litt sie 14 Monate lang bis Dezember 1974 an einer inkurablen schweren Depression. Dabei stand sie laufend unter Antidepressiva (Noveril 240^R 2-1-0; Norkotral^R 0-0-1; 1 x 20 Tropfen Neurocil^R). Mehrfach wurde versucht, mit einer Lithium-Therapie die Rezidivbereitschaft abzufangen (letzte Lithium-Serumkontrolle: 31.1.1975: 0,6 mval/l).

Als zusätzliche Belastung (für die Patientin) bestand bereits ein Bluthochdruck und eine Nierensuffizienz mit erhöhten Kreatinin- (1,5 - 1,8 mg%) und Harnstoffwerten (55 - 86 mg%). Wegen einer Pneumonie (Fieber, Husten, bronchiopneumonischer Befund in beiden Lungenunterlappen) bekam sie ab dem 13.2.1975 Demebronc^R (4x1 Tablette). Am Tag darauf wurde sie benommen und verwirrt. Ihre Sprache war verwaschen und sie mußte erbrechen. Am 16. und 17.2. bekam sie je 1x100 mg Doxycyclin i.v. Bis zum 17.2. nahm sie 400 mg Lithium-Carbonat 2 mal täglich ein (= 21,6 mval Lithium/die). Als die Patientin am 18.2. in die toxikologische Abteilung der

II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München aufgenommen wurde, zeigte sie eine traurige Verstimmung, Sprachstörungen, einen mittelgroben Tremor, Gesichts- und Fingernagelzyanose und in der Lunge links basal Rasselgeräusche (sonst o.B.). Die Lithium-Serumkonzentration betrug an diesem Tag 2,0 mval/l (siehe Tabelle 9) (Urin: 4,9 mval/l).

Tabelle 9: Infusionen und Medikamente zu Fall 1

Tag	Infusionen	Medikamente
18.2.	500 ml SE	2x1 Amp.Lanicor
	500 ml L 5%	1 Amp.Lasix
	500 ml Mannit 10%	2 Amp.Novalgin
	500 ml SE	4x1 Demebrone
		1x1 Vibravenös
		3x5 g Totocillin
19.2.	1000 ml SE	2x1 Amp.Lanicor
	500 ml L 5%	1 Amp.Lasix
	500 ml Mannit 10%	2 Amp.Novalgin
		4x1 Demebrone
		1x1 Vibravenös
		3x5 g Totocillin
20.2.	500 ml SE + 30 mval KCL	2x1 Amp.Lanicor
	500 ml Ringer	1 Amp.Lasix
	500 ml Aminomel LX 6 + 30 mval KCL	2 Amp.Novalgin
	500 ml L 5%	4x1 Demebrone
	500 ml Aminomel LX 6	1x1 Vibravenös
		3x5 g Totocillin

Tabelle 9: Fortsetzung

Tag	Infusionen	Medikamente
21.2.	500 ml SE + 20 ml Mannit 20%	2x1 Amp. Lanicor
	500 ml L + 30 mval KCL	1 Amp. Lasix
	500 ml NaCl	2 Amp. Novalgin
		4x1 Demebronc
		1x1 Vibravenös
		3x5 g Totocillin
	Atemhilfe:	2 l O ₂ /min.
22.2.	500 ml Gluc 5% + 5 ml HA + 24 IE Altinsulin	1 Amp. Lanicor
	500 ml Aminomel LX 6	2x1 Amp. Lasix
	500 ml L 5%	2x1 Amp. Aldactone
	500 ml Gluc + 1 Amp. Isoptin + 12 IE Altinsulin + 5 ml HA	3x1 Amp. Euphyllin
	500 ml Aminomel LX 6	3x5 g Totocillin
	1000 ml L	
	Atemhilfe:	2 l O ₂ /min.
23.2.	500 ml Gluc 5,7% + 12 IE Altinsulin	2x1 Amp. Isoptin
	500 ml Rheo	1 Amp. Lanicor
	500 ml L	2x1 Amp. Aldactone
	500 ml Gluc.	3x1 Amp. Euphyllin
	500 ml Aminomel LX 6	1 Amp. Lasix
		3x5 g Totocillin
		1/2 Amp. Dalzic
	Atemhilfe:	2 l O ₂ /min.

Tabelle 9: Fortsetzung

Tag	Infusionen	Medikamente
24.2.	500 ml Rheo	2x1 Amp. Lasix
	250 ml Seretin	2x1 Amp. Aldactone
	1000 ml L + 30 mval K-Lactat	3x1 Amp. Euphyllin
	150 ml Biseko	1x1 Amp. Dolantin S i.m.
	500 ml Gluc.5,7% + 30 mval K-Lactat+	3x5 g Totocillin (Digitalispause)
	12 IE Altinsulin	
	500 ml L 5%	
	125 ml NaHCO ₃	
	500 ml Gluc.5% + 12 IE Altinsulin	
	Atemhilfe: 2 l O ₂ /min.	
25.2.	4x 500 ml L 5% +	1 Amp. Lanicor
	4x 30 mval K-Lactat	5 ml Xylocain
	5x 500 ml Gluc.5% +	2x2 Amp. Aldactone
	5x 12 IE Altinsulin	3x1 Amp. Euphyllin
	500 ml Rheo + 50 mval Lysin-HCL	3x5 g Totocillin
	500 ml NaCl 0,9%	1 Amp. Dalzic
		1/2 Amp. Haloperidol
	Atemhilfe: 6 l O ₂ /min., teils mit Assistor	

Tabelle 9: Fortsetzung

Tag	Infusionen	Medikamente
26.2.	500 ml Rheo	1 Amp. Aldactone
2x	500 ml L 5% + 50 mval Lysin-HCL	1/2 Amp. Isoptin
2x	500 ml L 2,5% + 20 mval KCL	2x2 Amp. Lanicor
2x	250 ml Biseko	3x1 Amp. Euphyllin
2x	500 ml NaCl 0,9%	2x1 Amp. Dopamin
		3x5 g Totocillin
		1/2 Amp. Haloperidol
		1 Amp. Valium
		1 Amp. Dolantin
Atemhilfe: 6 l O ₂ /min. mit Assistor		
27.2.	2x 500 ml NaCl	1 Amp. Aldactone
	500 ml L 2,5%	2x2 Amp. Lanicor
	500 ml L 5% + 30 mval KCL +	3x1 Amp. Euphyllin
	4 Amp. Xylocain (10%)	2x1 Amp. Lasix
4x	250 ml Biseko	3x5 g Totocillin
2x	500 ml Gluc. 5% + 12 IE Altinsulin	2x1 Amp. Valium
2x	500 ml Aminomel LX 6	1/2 Amp. Haloperidol
Atemhilfe: 8 l O ₂ /min. mit Assistor		
28.2.	500 ml SE	1 Amp. Aldactone
2x	500 ml Gluc. 5% + 12 IE Altinsulin + 40 mval KCL	2x2 Amp. Lanicor
	500 ml Aminomel LX 6	3x1 Amp. Euphyllin
3x	500 ml L 5% + 1 Amp. Xylocain (10%) + 30 mval KCL	2x1 Amp. Lasix
2x	250 ml Biseko	3x5 g Totocillin
Atemhilfe (spontan): 8 l O ₂ /min.		

Tabelle 9: Fortsetzung

Tag	Infusionen	Medikamente
1.3.	2x 500 ml Gluc.5% + 2x 12 IE Altinsulin 2x 250 ml Biseko 2x 500 ml L 5% + 2 Amp.Xylocain (10%) +50 mval KCL 500 ml Macrodex 250 ml NaHCO ₃	1 Amp.Aldactone 2x2 Amp.Lanicor 3x1 Amp.Euphyllin 3x5 g Totocillin 2x10ml Alupent i.v. 30 ml Alupent intracardial
Atemhilfe: 6 l O ₂ /min.mit Assistor		

Ein EKG zeigte Herzrhythmusstörungen und polytope, ventrikuläre Extrasystolen. Mit 2x1 Amp. Lanicor 0,25 mg wurde die Patientin digitalisiert.

Tabelle 10: Lithium-Konzentration am:

	18.2.	24.2.	26.2.	28.2.	1.3.
Serum: (mval/l)	2,0 1,75	0,6	0,3	0,2	0,1
Urin: (mval/l)	4,9				

Eine Röntgenaufnahme der Lunge zeigte ein Pleuraprodukt an der lateralen Thoraxwand links (rechte Lunge frei). Wegen der Niereninsuffizienz wurden zur Verbesserung der Ausscheidung Furosemid und Mannit gegeben. Sonstige medikamentöse Therapie siehe Tabelle 9. Am 19.2. war die Patientin derart somnolent, daß dem Konsiliararzt für Psychiatrie die Kontaktaufnahme mit der Patientin nicht möglich war. Die Temperatur stieg von 37,8° C auf 39,6° C. Ein EKG vom 22.2. zeigte große Pulsfrequenzschwankungen (60 - 150 Schl./min). Der Blutdruck blieb bei 160/90 mm Hg relativ konstant. Röntgen: Thorax o.B. Aus der Magensonde kam kaffeesatzartiges Sekret, worauf eine Eiswasserspülung vorgenommen wurde. Bei der neurologischen Untersuchung zeigte die Patientin bei Schmerzreizen lediglich ungezielte Abwehrbewegungen. Außerdem: Tremor, Unruhe, Grimassieren, starrer Blick bei nach hinten überstrecktem Hals; erheblicher Rigor bei Kopfeigung nach vorn. Am 23.2. zeigte das EKG einen AV-Block 2. Grades mit vereinzelt Extrasystolen. Wegen der Tachykardie (bis 150 Schl./min.) wurde Practolol verabreicht. Eine Lumbalpunktion war bis auf reichlich Erythrozyten im Liquor unauffällig. Am 24.2. wurde wieder ein arrhythmisches EKG abgeleitet. Der Allgemeinzustand der Patientin verschlechterte sich: sie lag mit weit aufgerissenen Augen und überstreckter Gliederhaltung im Bett. Der Blutzucker betrug 320 mg%. Das Verhältnis von Serum und Urinosmolalität ist aus der Tabelle 11 zu ersehen. Da eine Röntgenaufnahme veratmet war, war der Hinweis auf ein Infiltrat, Erguß oder Pneu nicht sicher. Das EEG zeigte ein pathologisches Hirnstrombild mit mittel- bis hochgradiger Funktionsstörungen: vorwiegend Theta (2-3/sec.) und Delta-Wellen niedriger Amplitude. Häufig kurze isoelektrische Strecken. Nur spärlich α -Wellen.

Am 25.2. erbrach die Patientin gallige Flüssigkeit und mußte beatmet werden. Ein EKG (mit 5 ml Xylocain) zeigt eine Vorhoftachykardie, AV-Block und ventrikuläre Extrasystolen. Die Pulsfrequenz schwankte zwischen 84 und 160 Schl./min. Wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes mußte die Patientin am 26.2. intubiert und vorübergehend mit einem Assistor beatmet werden. In der Nacht fiel der Blutdruck auf 80/60 mm Hg und stieg unter Infusionen langsam wieder auf 165/90 mm Hg und am 27.2. bis auf 190/100 mm Hg. Die Pulsfrequenz schwankte weiter zwischen 80 nach 168 Schl./min. Ein Trachealabstrich ergab am 1.3. reichlich Pseudomonas aeruginosa. Der Blutzucker lag bei 250 mg%. Am 28.2. ging es der Patientin unverändert schlecht. Es traten Ödeme an Händen und Beinen auf. Das EEG zeigte gegenüber dem vorhergehenden Befund eine Verschlechterung, niedrige Spontanaktivität mit vorwiegend Theta- und Deltawellen. Nur vereinzelt α -Wellen. Wiederholt flachere Zwischenstrecken. Insgesamt mittel- bis hochgradige Allgemeinveränderungen.

Tabelle 11: Osmolalität (mosm/kg Serum-bzw.Urin).

	24.2.	26.2.	27.2.	28.2.
im Serum:	381	347	347	354
im Urin:	462	462	441	420

Am 1.3. ging es der Patientin zusehends schlechter (Nachttagstemperatur 39,2° C). Noch einmal mußte sie mit Assistor kontrolliert beatmet werden. Ein EKG zeigte polytope, ventrikuläre Extrasystolen und wechselnde zunächst noch

frequente Kammerkomplexe. Der Blutdruck schwankte um 160/90 mm Hg und fiel am späten Nachmittag plötzlich auf 60/30 mm Hg; es trat ein Herzstillstand auf. Trotz sofortiger externer Herzmassage und der Gabe von Orciprenalin und Ca^{++} intracardial verstarb die Patientin um 22.25 Uhr an sekundärem Herz-Kreislaufversagen bei Pneumonie und hyperosmolarem Koma. - Aus rechtlichen Gründen konnte keine Obduktion vorgenommen werden.

4.2 FALL 2

Die 54-jährige Hausfrau A.S. litt seit 8 Jahren an einer Zylothymie mit häufigen depressiven Phasen. Seit Anfang 1976 war sie in psychiatrischer Behandlung und seit dieser Zeit hatten sich die depressiven Symptome weitgehend gebessert. Nach vorheriger internistischer Untersuchung (Nierenfunktion, Herz, Kreislauf) wurde die Patientin Mitte Juni 1976 auf 535 mg Lithium-Acetat (Quinolum^R) 3 mal täglich (= 24,3 mval Lithium/die) eingestellt. Dazu bekam sie Tofranil^R (1x50 mg), Tavor^R (2x1 mg) und Truxal^R (2x1 mg). Diese Verordnungen vertrug sie eine Woche lang recht gut. Danach seine allerdings Übelkeit, Erbrechen und ein Zittern der Hände aufgetreten, berichtete sie am 28.6.1976. Eine Lithium-Serumkontrolle an diesem Tag ergab 1,54 mval/l. Am 29.6. abends wurde die Lithium-Therapie abgebrochen und 2 Tage später wurde die Patientin unter dem Verdacht einer Lithium-Vergiftung in die toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München aufgenommen, da sich Übelkeit, Erbrechen und Schwindel nicht besserten. Hier wurde eine Leberparenchymschädigung festgestellt (GOT, GPT erhöht, außerdem γ -GT und BKS). Die

Lithium-Konzentration im Serum betrug nur 0,6 mval/l. Die Antidepressiva wurden abgesetzt. Der zugezogene Konsiliararzt für Psychiatrie stellte am 2.7. die Diagnose Involtutionsdepression und schlug vor, die Therapie ohne Lithium, eventuell wieder mit Einsatz eines Antidepressivums fortzusetzen. Die gastrointestinale Symptomatik besserte sich rasch unter Paspertin. Am 3.7. konnte die Patientin in gutem Allgemeinzustand entlassen werden.

4.3 FALL 3

Vorgeschichte

Der 33-jährige Rechtsreferendar N., der seit November 1970 an einer manisch depressiven Psychose erkrankt war, wurde im April 1975, während einer manischen Phase stationär auf 2x2 Tabletten Quilonum retard^R eingestellt. Dies entspricht 1800 mg Lithium-Carbonat oder 48,8 mval Lithium/die. Die Lithium-Serumkonzentration lag zwischen 0,8 und 0,9 mval/l. Bis zu diesem Zeitpunkt folgten die Phasen schnell aufeinander und dauerten etwa 4-5 Monate.

1. Depression: November 1970 - März 1971

(2 Wochen vor 1. Staatsexamen; Pat. wollte sich erschießen).

1. manische Phase: Juli 1971 (Alkoholabusus)

2. Depression: 23. August 1971 - März 1972

2. manische Phase: April 1972 - Juli 1972 (Alkohol)

3. Depression: 20. September 1972 - 24. März 1973

3. manische Phase: April 1973 - September 1973 (Alkohol)

4. Depression: März 1974 - Oktober 1974

4. manische Phase: Oktober 1974 - Dezember 1974 (Alkohol)

Vor seiner Einstellung auf Lithium (1975) war der Patient in der 4. manischen Phase durch erhöhten Alkoholmißbrauch und unsinnige Handlungsweisen (Pistolenschießen in der Wohnung, Herumlaufen mit Perücken, Klingeln an Hausglocken usw.) aufgefallen. Er erschien auf der Abteilung deutlich kontaktgestört und war völlig krankheitsuneinsichtig. Nach Beginn der Lithium-Therapie hatte der Rechtsreferendar keine manische oder depressive Verstimmung mehr gehabt.

Soziale Anamnese:

Der Patient ist das 2. und jüngste Kind und hat einen 7 Jahre älteren Bruder. 1945 flohen die Eltern mit den Kindern nach M. Dort besuchte er 8 Jahre lang die Volksschule und 1 Jahr die Oberschule. Nach dem Tode des Vaters zog die Familie 1958 aufs Land von wo sie nach 1/2 Jahr nach P. umzog. Dort bestand er, der immer der Klassenbeste gewesen war, das Abitur und begann nach 2 Jahren Bundeswehr sein Jurastudium, was er ohne Schwierigkeiten bis zum 1. Staatsexamen bewältigte (2. Staatsexamen steht noch aus). Er betont, er habe immer eine Antipathie gegen seine Mutter gehabt; besonders seit dem Tode des Vaters. Der Patient lehnt Gespräche mit der Mutter mit den Worten ab: "Sie sei minderwertig, eine Egoistin und versuche ihn mit Hypnose zu Hause festzuhalten".

Behandlung:

Wegen einer akuten Lithium-Vergiftung kam der Patient am 30.8.1976 um 17.30 Uhr im Rahmen einer Notfallaufnahme in die toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München. Möglicherweise hatte er in suizidaler Absicht 250 Tabletten Quilonum retard¹¹ ein-

genommen. Im Blut fanden sich außerdem Reste von Acecarbromal und Bromureid-Metaboliten, was für die Einnahme von Schlafmitteln spricht. Zur Zeit der Aufnahme entsprach seine Bewußtseinslage einer Schlafmittelvergiftung der Stufe 2-3 (nach REED). Dabei waren eine klosige Sprache und ein Zucken der Gesichtsmuskulatur als erste Vergiftungszeichen aufgefallen.

Anamnese nach der Vergiftung:

Da der Patient seit 1 1/2 Jahren nicht mehr depressiv gewesen war, bekam er Klinikpackungen mit 300 Tabletten Quilonum retard^R. Er gab jetzt an, 3x1 Tablette pro Tag verordnet bekommen zu haben. Allerdings dürfe er auf 3x2 Tabletten pro Tag erhöhen, falls er sich schlechter fühle. Nun könne er sich noch erinnern, daß er seit November 1975 diese erhöhte Dosis zu sich genommen habe. (?).

Etwa 3 Wochen vor Aufnahme in die Klinik habe er sich zunehmend unsicherer und benommener gefühlt, optische und akustische Halluzinationen seien aufgetreten, die er früher mehr gehabt habe. Er habe das Quilonum retard^R sicher nicht in suizidaler Absicht genommen. Seitdem er auf Quilonum retard eingestellt gewesen sei, habe er keine manischen oder depressiven Phasen mehr gehabt.

Bei der ersten Untersuchung des Patienten (30.8.76) wurden sehr lebhaftes Eigenreflexe (TSR, BSR, RPR, PSR, ASR), allgemeine Muskelzuckungen, eine Lippenzyanose und eine Bradyarrhythmie (50 Schl./min.) festgestellt. Der Notarzt applizierte zunächst Plasmasteril (500 ml) und Mannit 20% sowie 20 mg Furosemid i.v. Als weitere Sofortmaßnahme wurde kurz danach eine Magenspülung mit Carbo med. und Glaubersalz vorgenommen. Die Lithium-Konzentration im Magenspülwasser betrug 0,15 mval/l, die im Serum 5,8 mval/l (18.00 Uhr).

Im weiteren Verlauf wurden folgende Schritte unternommen:

Medikamentöse Therapie: siehe Tabelle 12. Anlegen eines Herzkatheters über die Vena anonyma. Der ZVD war wohl wegen einer Herzinsuffizienz auf 20 cm H₂O erhöht. Das EKG zeigte Repolarisationsstörungen, einen Schenkelblock und eine Bradyarrhythmie mit Pausen bis zu 4 sec. bei fehlender Vorhofstimulation. Eine Thorax-Übersichtsaufnahme erbrachte keinen pathologischen Befund. Um 20.00 Uhr wurde zur Gift-Elimination mit einer Peritonealdialyse begonnen. Als Dialyseflüssigkeit wurde Peritofundin I K4 verwendet.

Peritofundin I K4 enthält:	NaCl:	140,5 mval/l
	KCL:	4,0 mval/l
	CaCl·2 H ₂ O:	3,5 mval/l
	MgCl·6 H ₂ O:	1,5 mval/l
	Na-Lactat:	10,5 mval/l
	Traubenzucker:	44,5 mval/l
	Aqua bidest.ad	1000 ml
	Osmolarität	380 mosm/l

Zu dieser Zeit hatte der Patient 38,4° C Fieber. Bei den Laborwerten fielen zunächst vor allem Kreatinin mit 3,5 mg/100 ml, Harnstoff-N. mit 40 mg/100 ml, Harnsäure mit 22,5 mg/100 ml und GPT mit 47 mU/ml auf. Da der Patient in der Nacht zusehends unruhiger wurde, bekam er noch 5x1 ml Phenobarbital. Am nächsten Tag (31.8.) krampfte er stark und erhielt 1 ml Phenobarbital, sowie 4 mal 5 mg Diazepam. Drei EKG's zeigten immer noch Pausen bis zu 3 1/2 Sekunden; außerdem Extrasystolen, Überleitungsstörungen und einen AV-Block. Der Puls fiel auf 35 Schl./min. Danach wurde ein externer Herzschrittmacher mit einer Frequenz von 90/min. gelegt. Zur kardialen Unterstützung wurden 2,5 mg Orciprenalin (ad infusionem) sowie 1 Amp. Strophantin verabreicht. Der Blutdruck schwankte zwischen 90-140 syst. und

60-70 mm Hg diastol. Das Sensorium des Patienten trübte sich zusehends ein. Es wurde eine Magensonde gelegt, durch welche ein zweites Mal Kohle und Na H SO_4 instilliert wurde. Das EEG zeigte eine gesteigerte Anfallsbereitschaft, langsame Theta-Wellen; insgesamt mittel- bis hochgradig verändert. Die Untersuchung des Augenkonsiliararztes ergab einen Verdacht auf ein geringes Maculaödem (Hirnödem). Bei der neurologischen Untersuchung war der Patient nicht ansprechbar und reagierte auf Berührungssreize mit myoklonischen Zuckungen im Gesicht und in den oberen Extremitäten. Der Siliospinalreflex fehlte. Lichtreflex und Muskeltonus waren o.B. Die Muskeleigenreflexe waren seitengleich, lebhaft. Schnauz- und Palmomentarreflex waren nicht auslösbar.

Gesamtbeurteilung: toxische Hirnschädigung mit erhöhter Krampfbereitschaft; keine Halbseitenzeichen.

Der Patient reagierte am 1.9. wieder auf Ansprache; er wurde zur Atem erleichterung intubiert. Am 3.9. wurde der externe Herzschrittmacher entfernt, nachdem das EKG wieder einen Sinus-Eigenrhythmus zeigte, außerdem wurde die Peritonealdialyse beendet. Insgesamt waren 190 l Peritofundin I K4 verbraucht worden, was einem Wechsel von 2 l Dialyseflüssigkeit/Stunde entspricht. Bis zum 6.9. besserte sich die Bewußtseinslage des Patienten nur unwesentlich; dann stieg der Blutzucker bis auf Werte über 240 mg%.

Ein am 6.9. abgeleitetes EEG zeigte schwere Allgemeinveränderungen mit einer erhöhten Anfallsbereitschaft, aber keinen Herdhinweis; insgesamt eine deutliche Verschlechterung gegenüber dem Vorbefund. Bei einer neurologischen Untersuchung reagierte der Patient mit gerichteter Blickzuwendung und zeigte nach Aufforderung auch die Zunge. Er bewegte die Extremitäten nicht und zeigte auch bei Schmerzreizen keine

Fluchtbewegungen. Der Muskeltonus der Extremitäten war erniedrigt. Die Muskeleigenreflexe der oberen Extremitäten waren auslösbar (+) und seitengleich. Die der unteren Extremitäten, wie auch der BHR waren nicht auslösbar. Der Neurologe diagnostizierte ein schweres organisches Psychosyndrom bei toxisch-anoxischer Hirnschädigung.

Am 8.9. verschlechterte sich der Zustand des Patienten wieder etwas. Die Temperatur stieg auf 38,4° C und der Blutzuckerwert auf 300 mg%. Am 10.9. wurde die Bewußtseinslage wieder klarer; der Patient versuchte, Worte zu formulieren, war dabei aber kaum verständlich. Am 14.9. stellte der Konsil-Neurologe fest, daß die Sprachstörung der Rest einer zentralen Koordinationsstörung sei. Er fand keinen Anhalt für eine Aphasie oder periphere Hirnnervenausfälle. Wegen des Verdachtes auf Pneumonie bekam der Patient 10 g Carbenicillin i.v. Am 15.9. und an den folgenden Tagen wurden 3x10 g Carbenicillin + 2x80 mg Gentamycin verabreicht; außerdem physikalische Kühlung (Temperatur 38,0° C). Ein erneut abgeleitetes EEG zeigte eine erhebliche Besserung mit noch geringgradigen Allgemeinveränderungen (verlangsamter Grundrhythmus). Am 19.9. sank das Fieber auf 36,5° C. Schließlich empfahl der HNO-Konsil-Arzt eine logopädische Behandlung. Ein psychiatrischer Konsiliararzt sprach den Verdacht auf Borderline-Strukturen aus und erhärtete die Annahme, daß die hohe Dosis des Medikaments wohl in suizidaler Absicht eingenommen worden war. Dazu die Fremdanamnese der Mutter: Sie gibt an, ihr Sohn habe sich in seinen depressiven Phasen an sie geklammert und sie in seinen manischen Phasen abgewehrt. Vor Jahren habe er schon einmal einen Selbstmordversuch unternommen. Damals sei er in den Inn gesprungen. Die Mutter ist überzeugt, daß dies jetzt

auch ein Selbstmordversuch war. Er sei nur gefunden worden, weil die Zimmerdecke der Leute, die unter ihm wohnten, feucht wurde. Man sei in seine Wohnung eingedrungen und er sei bewußtlos dagelegen. Der Wasserhahn habe offengestanden.

Am 23.9. wurde mit einer forcierten Harnstoffdiurese begonnen (3000 ml D + 200 ml Harnstoff, Harnstoff-N im Serum 144 mg/100 ml). Der Patient hatte an den zwei vorhergehenden Tagen keinen Urin ausgeschieden. Psychiatrische Stellungnahme am 30.9.: Kontaktaufnahme gelingt nicht; ausgesprochener Autismus mit depressiven verzweifelten Gedanken; Ambivalenz. Jetzt: toxische Hirnschädigung und Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis (keine manisch-depressive Erkrankung). Zur weiteren Behandlung und differentialdiagnostischen Abklärung wurde der Patient am 8.10. in die psychiatrische Universitätsklinik verlegt. Hier wurden die Diagnosen organisches Psychosyndrom und cerebelläre Störung nach Lithium-Intoxikation (ICD = 309.1) bestätigt und auch hier fand sich kein Anhalt für eine manische oder depressive Phase. Bei der Erhebung des neurologischen Status fanden sich folgende Auffälligkeiten: linke Pupille etwas vergrößert, Endstellungsnystagmus bei Blick nach links und rechts, Gaumensegel wird beiderseits wenig angehoben, cerebelläre Gangstörung (etwas spastisch). Reflexe rechts sehr lebhaft, links normal; BHR nur links auslösbar. Knie-Hackenversuch beiderseits pathologisch, Finger-Finger-Versuch: geringe Dysmetrie, Dysdiadochokinese beiderseits, Dysarthrie, Sensibilität o.B.

Psychiatrischer Befund: Der Patient ist sauber und gepflegt. Er hat eine deutliche organische Wesensänderung. Meist ist

er in der Stimmungslage euphorisch. Er wirkt häufig flach, heiter, etwas läppisch und distanzlos, affektiv inadäquat. Plötzlicher Umschlag in ein dysphorisches, gereiztes Bild. Die Kritikfähigkeit und die Intelligenz sind bei klinischer Beurteilung erhalten.

Am 3.11. wurde der Patient in ein neurologisches Krankenhaus verlegt. Die Laborwerte lagen bis auf eine geringe Anämie im Normbereich. Der Patient wehrte sich hier allerdings gegen die physikalische und die Sprachheilbehandlung. Statt dessen machte er ausgedehnte Läufe im Kliniksgarten. Im weiteren Verlauf hielt er sich vorwiegend im Bett lesend oder umfangreiche Briefe und Texte verfassend, auf. Er war schlampig und völlig uneinsichtig. In einem HAWIE-Test am 8.11. zeigte er einen IQ von 106. Auffällig war eine hohe Diskrepanz zwischen Verbal- (115) und Handlungsteil (97). Der Benton-Test (hirnorganische Störungen) fiel schlechter aus, als erwartet werden konnte. Arbeitstempo und -qualität waren sehr gut. Es konnte lediglich eine rasche Ermüdbarkeit festgestellt werden. Die visuelle Merkfähigkeit, sowie die praktisch handlungsbezogene Leistungsfähigkeit waren gestört. Da die Möglichkeiten, den Patienten ausreichend zu beaufsichtigen und ihn eventuell durch verstärkte Zuwendung zur Therapie zu motivieren, in dieser Klinik nicht ausreichten, wurde er zu einem erneuten Rehabilitationsversuch am 4.3.77 in das Bezirkskrankenhaus in H. verlegt. Zu diesem Zeitpunkt - ca. 7 Monate nach der Vergiftung bestanden immer noch:

1. die cerebelläre Bewegungs- und Gangstörung,
2. das organische Psychosyndrom sowie
3. die dysarthrische Sprachstörung.

Tabelle 12: Infusionen und Medikamente zu Fall 3

Tag	Uhrzeit	Infusionen	Medikamente
30.8.	17.00	1000 ml NaCl 0,9%	
	18.30	250 ml NaHCO ₃	
	19.30	500 ml NaCl	
	20.00	Beginn der Peritoneal- dialyse	
Atemhilfe: 6 l O ₂ /min.			
31.8.	0.00	1000 ml NaCl + 1 Amp.Alupent	3x5 g Deripen in Dialyse flüssigke
	8.00	500 ml L 5% + 40 mval KCL	1 Amp.Strophan- tin
	13.00	750 ml NaCl + 2 Amp.Alupent + 40 mval KCL	0,5 mg Atropin 4x5 ml Valium
	18.00	500 ml L 5% + 40 mval KCL	1 Amp.Luminal
	19.00	300 ml NaCl + 2 Amp.Alupent	
	21.00	100 ml Humanalbumin	
	23.00	250 ml Trophicard	
1.9.	0.00	500 ml SE + 40 mval KCL	3x5 g Deripen + PD
	2.00	700 ml NaCl + 40 mval KCL	2x1/8 Kombetin 1x20 mg Lasix
	8.00	500 ml L 5% + 40 mval KCL	25 mg Valium
	14.00	850 ml NaCl	2 Amp. Bepantherm
	19.00	1000 ml D	1 Amp. Prostigmin

Tabelle 12: Fortsetzung

Tag	Uhrzeit	Infusionen	Medikamente
2.9.	0.00	500 ml L 5% + 40 mval KCL	3x5 g Deripen in PD
	6.00	1000 ml D	2x1/8 Kombetin
	8.00	150 ml NaCl	3x20 mg Lasix
	13.00	500 ml Gluc.5%	25 mg Valium
	14.00	1000 ml D	1 Beutel
	20.00	500 ml L 5%	Phosphalugel
	21.00	1000 ml D + 60 mval KCL + 60 mval NaHCO ₃	24 IE Actrapid
3.9.	3.00	400 ml L 5% + 40 mval KCL	2x5 g Deripen in PD
	8.00	1000 ml D + 40 mval KCL	80 mg Sulmycin 2x50mg Hydromedin
	10.00	500 ml Gluc. 50 + 40 mval KCL	5 ml HA 20% 24 I.E. Actrapid
	14.00	500 ml L 5% + 40 mval KCL	
	17.00	Peritoneal-Dialyse Ende	
	19.00	1000 ml D	
	21.00	500 ml Rheo	

4.4 FALL 4

Die knapp 58 Jahre alte Rentnerin U.H. war seit August 1964 wegen endogener Depressionen auf Lithium-Carbonat eingestellt worden (Quilonum retard^R 2x1 1/2 Tbl. = 1350 mg Lithium-Carbonat = 36,6 mval Lithium/die). Zusätzlich erhielt sie das Neurolepticum Leponex-100^R (2x1 Tablette). Bei der vorgealterten adipösen Patientin waren außerdem eine Hypertonie mit Werten um 200/100 mm Hg und eine Erregungsrückbildungsstörung am Herzen bekannt. Am 22.12. 1976 wurde in einem Kreiskrankenhaus eine Nabelbruchoperation in Periduralanaesthesie mit Nembutal^R und Thalamonal^R durchgeführt, ohne, daß die Lithium-Medikation unterbrochen wurde. Am 1.1.1977 traten Krampfanfälle auf und seit dieser Zeit trübte sich das Sensorium der Patientin progressiv ein. Dazu kamen Durchfälle und dauernde Kaubewegungen, bis die Patientin am 7.1. nicht mehr ansprechbar war. Das Röntgenbild zeigte eine inhomogene Verschattung der linken Lunge als Ausdruck bronchiopneumonischer Infiltrationen. Die Reflexe waren am 9.1. sehr lebhaft auslösbar. Eine Lithium-Serumkontrolle an diesem Tag ergab einen Wert von 2,9 mval/l. Da mit einer Kochsalzinfusion keine Besserung erzielt werden konnte, wurde die Patientin am 10.1.1977 in die toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München verlegt. Im Aufnahmebefund wurden unter anderem allgemeinmotorische Unruhe, Abwehrbewegungen auf Fragen, zeitliche und örtliche Desorientiertheit, Ödeme in beiden Händen und eine stark exsikkierte Mundschleimhaut festgestellt. Um 18.15 Uhr betrug die Lithium-Serumkonzentration noch 1,59 mval/l (weiterer Verlauf siehe Abbildung 6). RR: 180/100; Temperatur: 38,0° C. Es wurden eine Magensonde und ein Venenkatheter gelegt. Antibiotisch wurde die Patientin prophylaktisch mit Ampicillin und Cloxacillin abgedeckt (3x5 g).

Sofort wurde eine Infusionstherapie mit NaCl (500 ml), 250 ml Natrium-Bicarbonat und 1 Amp. Euphyllin (0,24), 500 ml Mannit und schließlich 1000 ml Dextrose mit 150 ml Harnstoff begonnen. Die Harnstoffdiurese wurde auch am folgenden Tag fortgeführt. Im EKG waren keine Vorhofregung und eine abgeflachte T-Welle zu finden. Gegen Blutdruckspitzen bis zu 250/120 mm Hg bekam die Patientin 2x0,075 mg Clonidin und 4x12 mg Dihydralazin.

Am 11.1. wurde der Verdacht auf eine maligne Hypertonie, eine latente Niereninsuffizienz sowie eine Magenblutung oder eine Blutgerinnungsstörung ausgesprochen. Bei einer Eiswasserspülung entleerte sich aus der Magensonde kaffeefarbiges Sekret und beim Punktieren der Leistenvenen bildeten sich dort große Hämatome (Labor: Hb: 5,0 g/100 ml, HK: 18%, Ery: 3,4 Mill., Quick: 16%, BZ: 328 mg%). Aufgrund der schlechten Blutwerte bekam die Patientin in der Nacht noch vier Vollblutkonserven (à 500 ml) transfundiert. Am 12.1. stieg der Quick wieder auf 56%. Der Blutdruck blieb trotz Clonidin auf Werten um 180/80 mm Hg. Nach weiteren vier Magenspülungen mit Phosphalugel^{Rf} fand man kein Blut mehr. Obwohl die Lithium-Serumkonzentration am 13.1. bereits auf 0,22 mval/l abgesunken war, war die Patientin kaum ansprechbar. Allerdings wurde zu dieser Zeit im Liquor auch noch eine Lithium-Konzentration von 0,21 mval/l gemessen. Im EKG fanden sich ventrikuläre Extrasystolen und eine Bradyarrhythmie. Bei der Untersuchung der Augen konnte ein Fundus hypertonicus et arterioscleroticus festgestellt werden.

Neurologischer Befund: Patientin befolgt keine Aufforderung, Grunzen nach Schmerzreizen, Muskeldehnungsreflexe beiderseits⁺⁺ kein Hinweis auf intracerebrales Geschehen.

Am 18.1. war die Patientin wieder voll ansprechbar und wach. Sie konnte nach nochmaliger Transfusion von 2 Vollblutkonserven am 22.2. entlassen werden.

4.5 FALL 5

Die 14-jährige Schülerin H.E. wurde am 23.12.1977 im Rahmen einer Notfallaufnahme auf die toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München aufgenommen. Sie hatte in suizidaler Absicht ca. 60 Tabletten Lithium-Diuriles^R (= 360 mval Lithium), 3 Tabletten Spalt^R sowie 1/2 Flasche Wein zu sich genommen. Als erste Reaktion auf die Vergiftung habe die Patientin unter anderem 15 Tabletten Lithium Duriles^R erbrochen.

Aufnahmebefund 6 Stunden nach Giftaufnahme: Bewußtsein klar, Neurostatus unauffällig, Blutdruck: 130/80 mm Hg. Die Laborwerte lagen ausnahmslos im Normbereich. Die Vergiftung wurde nach Gabe von 1 Amp. Atropin mit einer Magenspülung mit anschließender Gabe von Carbo medicinalis behandelt. Zur schnelleren Giftauusscheidung erhielt die Patientin 6x2 Kapseln Halis (= 6x0,5 g NaCl). In der Magenspülflüssigkeit (20 l) fanden sich 0,05 mval Lithium/l. Die Lithium-Serumkonzentration betrug am 23.12. 2,1 mval/l und am 24.12. 1,1 mval/l (Urin: 20,0 mval/l). Am 24.12. konnte die Patientin bei Wohlbefinden ohne suizidale Tendenzen entlassen werden.

5. DISKUSSION

5.1 ZU FALL 1

In diesem Fall handelt es sich sicherlich um eine chronische Lithium-Vergiftung. Trotz der niedrigen Dosierung konnte es wegen der Niereninsuffizienz in Verbindung mit Fieber zu einer Intoxikation kommen. Bemerkenswert ist, daß die Patientin ein halbes Jahr vorher eine ganz ähnliche Lithium-Vergiftung durchgemacht hatte (Übelkeit, Benommenheit, Verwirrtheit, verwaschene Sprache, grober Tremor), die nach Absetzen von Lithium in kurzer Zeit völlig abgeklungen waren. Es stellt sich daher die Frage, weshalb bei den ersten Vergiftungsanzeichen nicht gleich die Tableteneinnahme reduziert oder abgesetzt wurde. Im Vordergrund der Therapie dieser chronischen Lithium-Vergiftung stand hier die Besserung des Allgemeinzustandes (Bluthochdruck, Niereninsuffizienz, Pneumonie) der Patientin. Es wurde mit Intubation, Beatmung, Digitalisierung, Antiarrhythmica, Antihypertensiva, Diuretika, Altinsulin, Antibiotika und Infusionen behandelt. Dazu kamen symptomatische Maßnahmen. (Einschließlich Kontrolle von ZVD, RR, Elektrolyte, Flüssigkeitsbilanz, Physiotherapie). Die Pneumonie konnte wegen der Resistenz der Bakterien gegen Ampicillin und Oxacillin nicht aufgehalten werden. Das Antibiotogramm wurde erst zum 1.3. fertiggestellt. Die häufigste Todesursache bei Lithium-Vergiftungen ist auch in der Literatur eine bronchio-pneumonische Komplikation (14, 32, 40, 44, 153). Die Vergiftung an sich behandelte man mit forcierter Diurese, Mannit, Kalium-Lactat 10%, Natrium-Bikarbonat, Spironolacton und Euphyllin (siehe Abb. 2).

L = Furosemid
A = Spironolacton
E = Aminophyllin

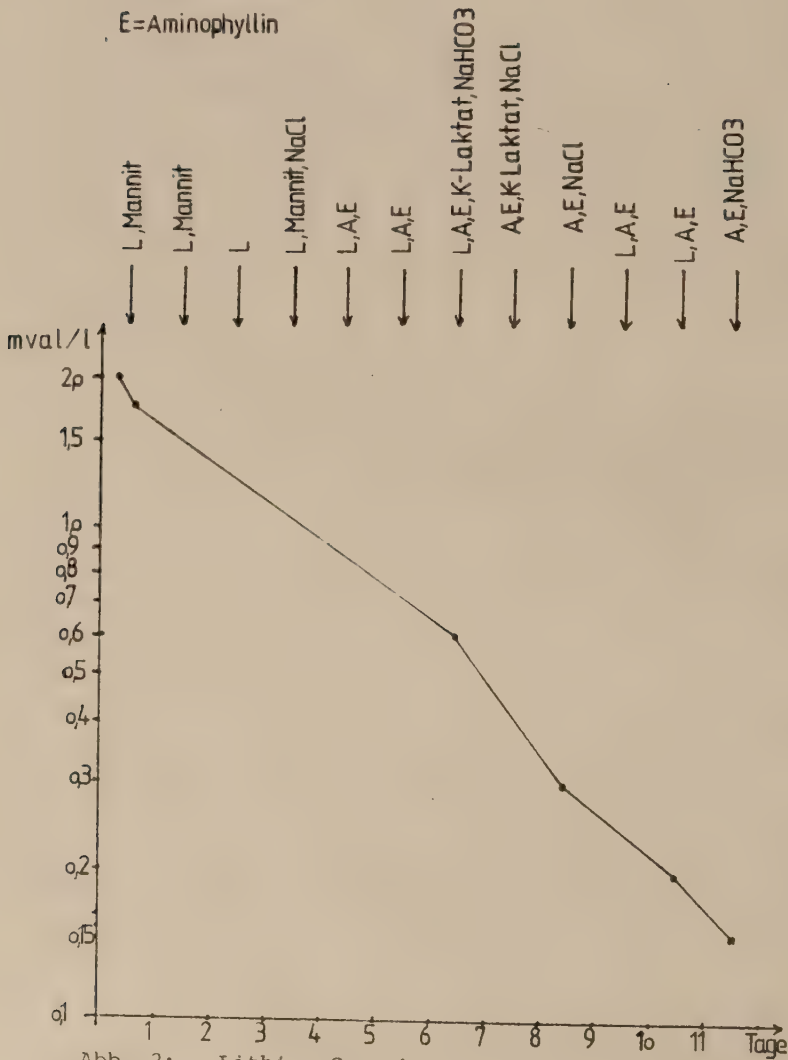


Abb. 2: Lithium-Serumkonzentrationen im Fall 1.

Die Mannitinfusion zu Beginn hatte wahrscheinlich einen guten Effekt, d.h. eine Erhöhung der Lithium-Ausscheidung zur Folge, was aus den ersten Lithium-Serumkonzentrationen hervorgeht (2,0/1,75 mval/l). Das osmotische Diuretikum Mannit ist in der Niere dadurch wirksam, daß es glomerulär filtriert aber praktisch nicht rückresorbiert wird und dazu noch den intrarenalen Gefäßwiderstand herabsetzt (70). Dazu hindert es auch die Rückresorption von Lithium und steigert damit dessen Clearance (169). Hier wurde das Diuretikum gleichzeitig gegen die Niereninsuffizienz bzw. ein eventuell drohendes Nierenversagen eingesetzt.

Es gibt eine Studie (128), nach der Mannit (20%) eine Steigerung der Lithium-Clearance bei mit Lithium vergifteten Tieren um das 1,5-fache bewirkt. Bei einem anderen Autor (169) steigt die Lithium-Clearance mit Mannit-Infusion sogar auf mehr als das 2-fache gegenüber der Kontrollgruppe. Hierbei wurden je nach Applikationsart: unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Bei einer langsamen Mannit-Infusion (25 g in 2 l Dextrose in 6 Std.) war die Lithium-Ausscheidung größer, als bei schneller Verabreichung derselben Infusion (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Effektivität unterschiedlicher Mannit-Infusion
 - Geschwindigkeiten. (169).

	Lithium-Konzentration im Urin in mval/l
Kontrollgruppe	5,2
Mannit i.v., schnell	9,9
Mannit i.v., langsam	11,4

Im weiteren Verlauf bis zum 24.2. ist kaum festzustellen, welche Faktoren die gegenüber den Anfangswerten erniedrigte Lithium-Ausscheidung bewirkten. Einer dieser Faktoren war wahrscheinlich die Gabe von Furosemid, was entweder gegen eine drohende Oligurie oder Anurie oder zur forcierten Diurese mit Mannit gegeben wurde. Furosemid hat auf die Lithium-Clearance keinen bzw. sogar einen negativen Effekt (129, 183). Es werden vermehrt Natrium⁺-, Kalium⁺- und H⁺-Ionen ausgeschieden, (Hemmung der Reabsorption im proximalen Tubulus), wobei Lithium⁺ deshalb leichter rückresorbiert werden kann, weil es im proximalen Tubulus wahrscheinlich mit Natrium⁺ um ein Transportsystem konkurriert (siehe auch Tabelle 15).

In dieser Zeit, am 21.2., wurde auch eine Kochsalzinfusion (300 mval NaCl) angehängt. Es ist wichtig, daß bei der Lithium-Therapie für eine ausreichende Kochsalzzufuhr gesorgt wird. Eine verminderte NaCl-Zufuhr führt wie beschrieben, in der Niere zu vermehrter Lithium-Rückresorption und damit zur Vergiftungsgefahr (36). NaCl steigert die Lithium-Clearance allerdings nur in Grenzen: bei einer salzfreien Diät (2 mval NaCl/die) beträgt die Lithium-Reabsorption in der Niere ca. 90%. Bei einer Normaldiät (200 mval NaCl/die = 10-12 g) sinkt sie auf ca. 80% und bei Gabe von 600 mval/die nur auf ca. 75% (169, 185, 43). Als alleinige Therapie kann die Kochsalzinfusion mit 150-300 mval NaCl/6 Std. kaum empfohlen werden, da die Höhe der Salzzufuhr mit der Gefahr der Ausbildung eines Hirn- oder Lungenödems und der Erfolg in keinem angemessenen Verhältnis stehen. Außerdem tritt die erhöhte Lithium-Ausscheidung zu langsam ein, um dem schwerkranken Patienten zu helfen (141).

Ab dem 22.2. wurde noch das Diuretikum Spironolacton verabreicht. Es wirkt hauptsächlich im distalen Tubulus der Niere. Da Lithium aber im proximalen Tubulus rückresorbiert wird, fördern der Aldosteron-Antagonist und alle anderen Diuretika, die am distalen Tubulus angreifen, die Lithium-Ausscheidung nur wenig (nicht signifikant (184)). Dabei steigt der Lithium-Spiegel manchmal sogar an (17).

Spironolacton ist also zur Therapie der Lithium-Vergiftung ungeeignet.

Ebenfalls ab dem 22.2. wurde Aminophyllin (3x0,24 g) zur Lithium-Eliminierung eingesetzt. Da aber erst am 24.2. die nächste Lithium-Serumbestimmung durchgeführt wurde, können wir an diesem Beispiel nicht die gute Wirkung dieses Diuretikums sehen. Aminophyllin ist eine Zusammensetzung aus Theophyllin und Äthylendiamin. Es wirkt an der Niere durch einen direkten Niereneffekt (Angriff auf den tubulären Rücktransport (82) und eine Steigerung der GFR (169)). Außerdem wird die Niere stärker durchblutet und es wird ein Natrium⁺- bzw. Lithium⁺-reicher Harn ausgeschieden. Dabei ist es besonders wichtig, für eine ausgeglichene Natriumbilanz zu sorgen, da die Natrium-Ausscheidung ca. 7 mal höher ist, als die in einer Vergleichsgruppe ohne Aminophyllin (siehe Tabelle 14). Von allen Medikamenten wirkt Aminophyllin mit Abstand am besten bei der Steigerung der Lithium-Clearance (183, 169).

Tabelle 14: Lithium- und Natriumclearance und Reabsorption von Lithium bei Anwendung verschiedener Diuretika (nach 169).

	Lithium	Natrium	Reabsorption von Lithium
Kontrollgruppe	5,2	0,6	355,1
Mannit (drip)	11,4	0,8	115,0
(push)	9,9	0,7	113,5
NaHCO ₃	9,2	0,5	182,0
Aminophyllin	24,8	4,5	79,0
Acetazolamid	11,2	1,2	140,0

Am 24.2. und 25.2. wurde zur Entgiftung in diesem Fall noch Kalium-Lactat eingesetzt. Gleichzeitig wurde aber auch Furosemid an diesen Tagen weggelassen. Sonst wäre die Kurve der Lithium-Serumkonzentrationen ein schöner Beleg für die Brauchbarkeit von Lactat bei der Behandlung einer Lithium-Intoxikation. Natrium-Lactat wird als Puffersubstanz zur Therapie metabolischer Acidosen eingesetzt. Vor einer erfolgreichen Therapie der Lithium-Vergiftung, speziell der dabei aufgetretenen Grandmal-Anfälle, mit 1/6 mol Lactat, berichtet GAIND (61): Schon 15 Minuten nach Infusionsbeginn sind Intensität und Häufigkeit der Anfälle zurückgegangen, um nach 30 Minuten völlig zu verschwinden. Der Erfolg kann hierbei nicht durch eine erhöhte Lithium-Clearance erklärt werden, da er schon 15 Minuten nach Behandlungsbeginn eintrat. Als Erklärungsmöglichkeit bietet sich an, daß 1/6 molares Lactat die Anfallsschwelle erhöht, oder aber

ein relativ schnelles Verschwinden von Lithium aus dem Liquor bewirkt (61).

Ebenfalls am 24.2. wurden einmal 125 ml Natriumbikarbonat infundiert. Es wird im allgemeinen zur schnellen Therapie (schneller wirksam als Natrium-Laktat) einer azidotischen Stoffwechsellage und zum Alkalinisieren des Harns verwendet und wirkt zunächst nur extrazellulär einer Hyponatriämie und Hyperkaliämie entgegen. Das nicht reabsorbierte Bikarbonat-Anion eliminiert dabei das K^+ -Ion. Natrium wird hierbei also gegen Kalium⁺ bzw. Lithium⁺ ausgetauscht (183). Natrium-Bikarbonat führt bei der Therapie der Lithium-Vergiftung zusätzlich zu guten Erfolgen, da es der Ansäuerung des Urins durch Lithium entgegenwirkt. Ähnlich wie Natriumbikarbonat wirken auch Natrium-Thiosulfat ($Na_2S_2O_3$) und Natrium-Sulfat ($NaSO_4$) als Kationenausscheider (169).

Die Kurve der Lithium-Serumwerte im vorliegenden Fall spricht gegen die Anwendung von Furosemid und für den Einsatz von Mannit (10%), Kalium-Laktat und Natriumbikarbonat bei einer Lithium-Intoxikation. Da Spironolacton und Amino-phyllin ab dem 22.2. durchgehend gegeben wurden, läßt sich die Wirksamkeit dieser Substanzen aus den Serumwerten nur insoweit bestätigen, als die Lithium-Serumkonzentration in der Zeit vom 24.2. bis 1.3. schneller fiel, als in der Zeit vom 18.2. bis 24.2.

5.2 ZU FALL 2

Im zweiten Fall handelt es sich um eine milde chronische Lithiumvergiftung. Möglicherweise trug die Vielzahl der Medikamente oder die Leberparenchymschädigung zu dieser Unverträglichkeit bei. Andererseits wird an verschiedenen Stellen (3,34,82,102,118,180,191) berichtet, daß bei normalen

Lithium-Serumwerten Vergiftungen auftreten, was die Vermutung nahelegt, daß einige, vor allem ältere, Patienten die Lithium-Therapie nicht vertragen. Wegen des niedrigen Lithium-Serumwertes (0,6 mval/l) und dem relativ guten Allgemeinzustand der Patientin wurde in diesem Fall keine spezielle Entgiftung durchgeführt.

5.3 ZU FALL 3

In diesem dritten Fall handelt es sich um eine schwere Lithium-Intoxikation (höchste Lithium-Serumkonzentration 5,8 mval/l). Trotz intensiver Bemühungen hatte der Patient noch über ein halbes Jahr nach der Vergiftung neurologische Folgeschäden (cerebelläre Ataxie, Bewegungs- und Sprachstörung und ein organisches Psycho-Syndrom). Selten sind Folgeschäden nach einer Lithium-Intoxikation beschrieben worden, dann aber betrafen sie meist das Kleinhirn (79,97). Allerdings kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob die Dauerschäden in diesem Fall primär durch die Lithium-Vergiftung oder nicht auch sekundär durch die langen bradyarrhythmischen Phasen mit bis zu 4 Sekunden Pause im EKG in den ersten Tagen kurz nach der stationären Aufnahme bedingt sind. Möglicherweise hätte ein noch früher gelegter externer Schrittmacher diese Symptomatik verhindern können, denn durch die erwähnte Bradykardie hat das Gehirn wenigstens wahrscheinlich Schaden genommen. Neben der Giftelimination wurde auch hier auf den Allgemeinzustand des Patienten geachtet. Zur Unterstützung des Herzens wurden Digitalis und Sympathomimetica, zur Infektionsprophylaxe Antibiotika und Lungenphysiotherapie, zur Aufrechthaltung der Nierenfunktion Diuretika und gegen die erniedrigte Glukosetoleranz Insulinpräparate gegeben. Blutdruck-, EKG-, Röntgen-

und EEG-Kontrollen unterstützten die Therapie. Zur Lithium-Elimination wurden zunächst Mannit 20% und Furosemid gegeben. Dabei könnte Furosemid die positive Wirkung des Mannit bei der Erhöhung der Lithium-Clearance gehemmt haben. Allerdings war die Kombination zur forcierten Diurese durchaus wegen eines drohenden schockbedingten Nierenversagens indiziert (4,44,106). Direkt nach Aufnahme des Patienten am 30.8. um 17.00 Uhr wurde eine Magenspülung mit Carbo med. und Glaubersalz durchgeführt. Wegen der raschen Resorption (total 6-8 Stunden) von Lithium hat dies nur kurze Zeit nach Ingestion noch einen Sinn. In diesem Fall wurde noch eine Lithium-Konzentration von 0,15 mval/l Magenspülflüssigkeit vorgefunden. Die Kombination von Carbo med. zur Adsorption und Glaubersalz als Abführmittel, wirken gegen dann noch im Magen-Darmtrakt verbliebene Lithium-Reste. In diesem Zusammenhang kann auch Kupfersulfat als Emeticum und gleichzeitig zur Hemmung der Lithium-Resorption im Magen-Darmtrakt empfohlen werden (112). Im Anschluß an die Magenspülung wurden NaCl und Natrium-Bicarbonat infundiert. Da die nächste Lithium-Serumbestimmung aber erst ca. 35 Stunden später durchgeführt wurde, ist deren Wirkung hier nicht abzuschätzen.

Lithium ist als kleinstes Alkalimetall sehr gut dialysierbar. In diesem Fall wurde eine am 30.8., 20.00 Uhr begonnene Peritonealdialyse bis zum 3.9., 17.00 Uhr fortgeführt (ca. 100 Stunden). Die Lithium-Serumkonzentration fiel dabei von 5,8 auf 1,0 mval/l. Bei einem Verbrauch von insgesamt 190 l Peritorundin IK 4 bedeutet das einen Austausch von etwa 2 l/Stunde. In diesem Fall muß allerdings bei Berücksichtigung der Lithium-Serumkonzentrationen festgehalten werden, daß die Peritonealdialyse nur unwesentlich mehr bewirkt hat, als die Maßnahmen vom 4.9. bis 5.9. es vermochten (siehe Abb. 3).

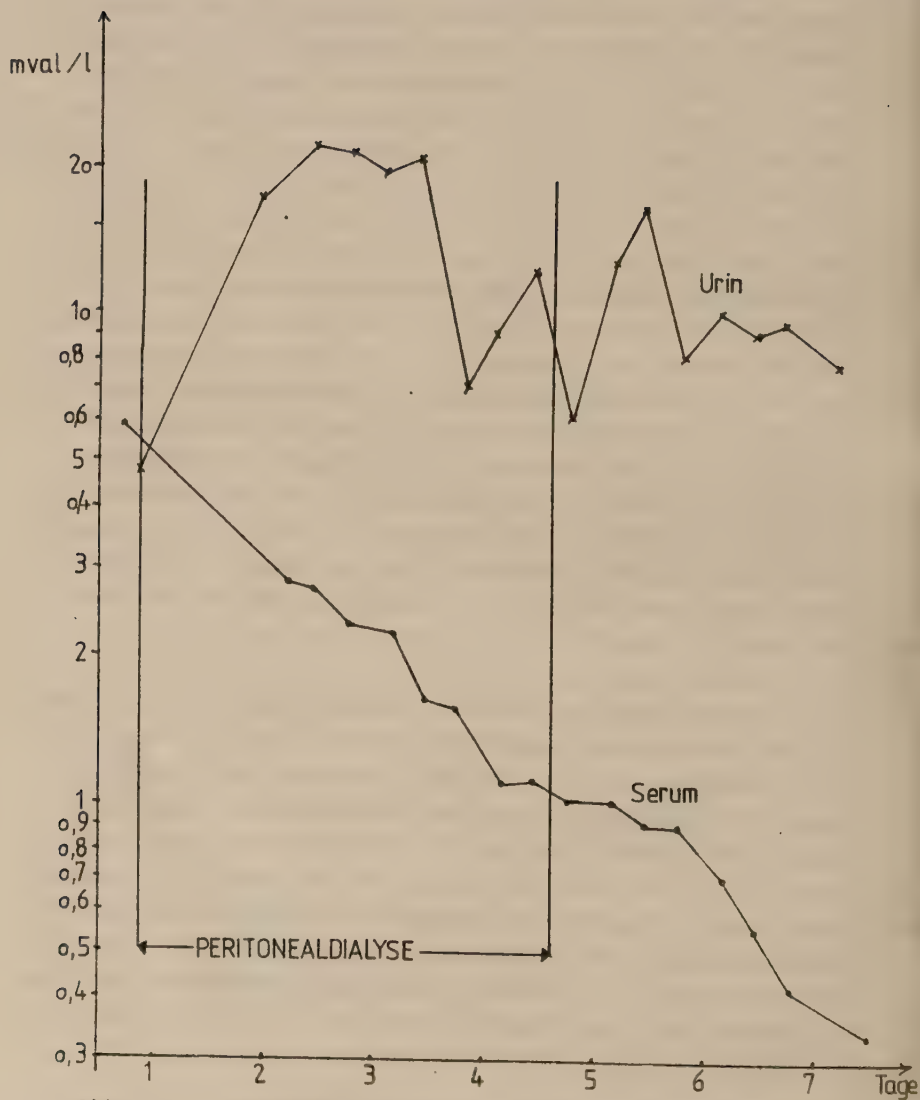


Abb. 3: Lithiumkonzentrationen in Serum und Urin.

Möglicherweise hängt dies wiederum mit der wiederholten Gabe von Furosemid in der Zeit der Peritonealdialyse zusammen, obwohl man nach der Kurve annehmen kann, daß Furosemid die Lithium-Ausscheidung gefördert hat. Ich möchte allerdings vermuten, daß für die schnellere Senkung der Lithium-Spiegel während der Peritonealdialyse eher NaCl- und Dextrose- (in Verbindung mit KCl oder NaHCO_3) Infusionen verantwortlich waren.

Der Vorteil der Peritonealdialyse gegenüber der Hämodialyse besteht darin, daß sie einfacher und sparsamer in der Anwendung ist (196) und die Gefahr eines Rebound-Effekts wegen der langen Laufzeit niedriger gehalten wird (88). Da Lithium nur langsam aus den Zellen herausdiffundiert, ist ein Wiederanstieg der Lithium-Konzentration im Serum nach kurzer Hämodialyse leicht möglich (79,81). Die Geschwindigkeit in der Lithium aus dem Serum in die Peritoneal- oder Hämodialyseflüssigkeit übertritt, ist umso größer, je höher die Lithium-Konzentration im Serum ist (4). Eine Indikation zur PD (im Gegensatz zur HD) besteht im Falle einer Fremdblutinkompatibilität, einer allgemeinen Blutungsgefahr oder bei kardial dekompensierten Patienten (52). Allerdings entfernt die Hämodialyse harnpflichtige Substanzen ca. 6 mal schneller als die PD und bewirkt daher eine raschere Korrektur des "Milieu interne". Will man der Gefahr eines Wiederanstiegs der Lithium-Konzentration im Serum entgehen, muß die Hämodialyse in kurzen Abständen wiederholt (11,79,81) bzw. mit der PD abgewechselt werden (siehe Abb. 4).

HANSEN (74) empfiehlt den Einsatz der Dialyse, wenn die Lithium-Serumkonzentration weniger als 20% in 6 Stunden abfällt.

Zur Indikationsstellung der Dialyse bei der Behandlung einer Lithium-Vergiftung schlägt SCHOU (161) folgendes Vorgehen vor:

1. Bei einer Lithium-Konzentration von mehr als 4 mval/l Beginn von Dialyse (HD oder PD).
2. Bei einer Lithium-Konzentration von 2-4 mval/l und schlechtem Allgemeinzustand des Patienten Beginn von Dialyse.
3. Bei allen anderen Patienten genaue Kontrolle des Serum-Lithiumspiegels, ob eine ausreichend schnelle Elimination aus dem Organismus erfolgt. Aufzeichnung des Serum-Lithiums alle drei Stunden auf einem semilogarithmischen Bogen. Nach sechs Stunden soll eine Linie durch den 3 Stunden- und den 6 Stunden-Wert bis zum Schnittpunkt mit der Abszisse gezogen werden, die einer Serum-Lithium Konzentration von 0,6 mval/l entspricht (Abb. 5). Analog soll jeder folgende 3 Stunden-Wert mit dem letzten Serum-Lithium-Wert verbunden werden.

Wird der 0,6 mval/l - Wert schneller, als bei 36 Stunden erreicht (Abb. 5a), soll die Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen (unter Kontrolle des zentralen Venendruckes, der Serumelektrolyte, Flüssigkeitseinfuhr und -ausfuhr sowie der Natrium-Ausscheidung im Urin) bis zum Absinken des Serum-Lithium-Wertes unter 0,6 mval/l und Erreichen eines guten Zustandes des Patienten fortgeführt werden.

Wird der 0,6 mval/l-Wert später als bei 36 Stunden erreicht (Abb. 5b), oder verschiebt er sich zu irgendeiner Zeit über diesen Wert hinaus (Abb. 5c), soll mit der Dialyse begonnen werden.

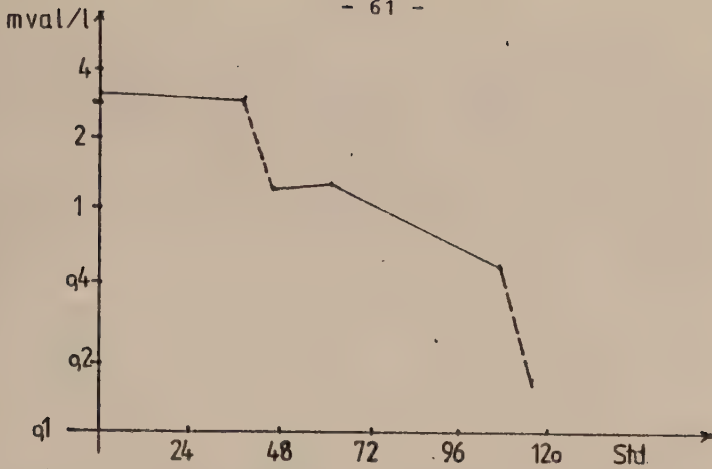


Abb. 4: Abnahme der Lithium-Serumkonzentration im Blut bei Peritonealdialyse (—) und Hämodialyse (---) nach ALLAIN (4).

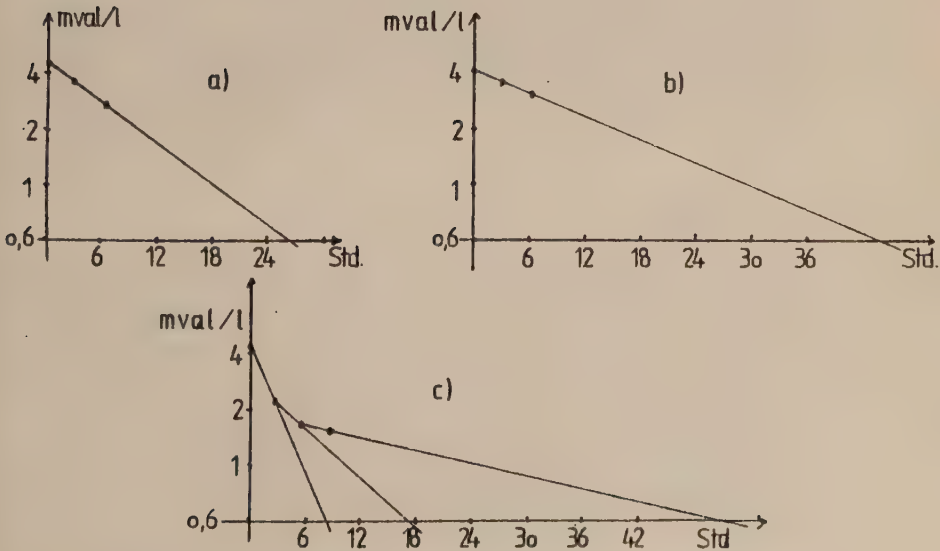


Abb. 5: Zur Indikationsstellung der Dialyse (Erläuterung siehe S. 60).

Am 3.9. nachmittags wurde (im Fall 3) das Diuretikum Etacrynsäure gegeben. In der Kurve der Lithium-Serumwerte tritt daraufhin ein relativer Anstieg auf. Diese Reaktion ist verständlich, da sich Etacrynsäure pharmakodynamisch wie Furosemid verhält. Für eine sehr gute Senkung der Lithium-Serumkonzentration sorgte am 5.9. eine Mannit-Infusion (10%).

Die Frage, ob diese Vergiftung akut und in suizidaler Absicht geschehen ist, oder eher chronisch durch Unkenntnis oder ein Mißverständnis (auswärtiges Krankenhaus: 2x2 Tbl./die; Patient: 3x1 oder 3x2 Tbl./die) zustande kam, muß offen bleiben. Die Tatsache, daß der Patient seit der Einnahme dieses Medikamentes frei von manischen oder depressiven Phasen war, spricht eigentlich gegen einen Selbstmordversuch. Andererseits besteht die Möglichkeit, daß er aus Angst vor seinem bevorstehenden Staatsexamen eine solche Tat durchgeführt hätte. Auf alle Fälle sollten keine Klinikpackungen an Patienten gegeben werden, wie in diesem Falle geschehen. Da die meisten Suizide in einer depressiven Phase ausgeführt werden, kann durch Lithium und seine ausgleichende Wirkung das Suizidrisiko generell gesenkt werden.

5.4 FALL 4

Sehr wahrscheinlich kam es in diesem Fall durch Narkose und/oder Operation zu einer verminderten Lithium-Clearance mit nachfolgender chronischer Vergiftung. Allerdings bestand zusätzlich eine maligne Hypertonie mit Werten bis 250/120 mm Hg, die ebenfalls eine erniedrigte Lithium-Clearance verursachen könnte. Auch hier wurden wieder prophylaktisch Antibiotika gegeben; dazu kamen symptomatische

Maßnahmen einschließlich Intubation und Atemhilfe. Gegen den erhöhten Lithium-Spiegel wurden in den ersten 4 Stunden eine NaCl-, eine NaHCO₃- (mit Aminophyllin) und eine Mannit-Infusion in kurzen Abständen hintereinander verabreicht. Es ist daher kaum möglich, die unterschiedliche Wirkung der einzelnen Substanzen in diesem Fall zu beurteilen. Mit den Lithium-Serumwerten kann aber gezeigt werden, daß die nachfolgende Harnstoffdiurese (Dextrose-Infusion mit Harnstoff) diese um 19% schneller senkte, als die vorangehende Therapie. Die Harnstoffdiurese unterscheidet sich von der mit Mannit darin, daß vom Harnstoff bis zu ca. 60% renal rückresorbiert werden (Mannit wird nicht rückresorbiert (1)). Die Hauptdomänen sind dabei das Frühstadium der akuten Anurie und der hypovolämische Schock (ABRAMS schlägt dafür eine Harnstoffmenge von 1,5 g/kg KG 30%-ig in iso-osmot. Traubenzuckerlösung vor (1)). In einer Vergleichsstudie von THOMSEN (183) ist die Harnstoffdiurese nach der Gabe von Aminophyllin die zweitbeste Methode, die Lithium-Clearance zu erhöhen. Aus der Kurve der Lithium-Serumkonzentration ist in diesem Fall die positive Wirkung von Aminophyllin zu ersehen (am 10.1. 20.00 Uhr und am 11.1. 7.30 Uhr je 1 Amp. à 0,24 g) (siehe Abb. 6).

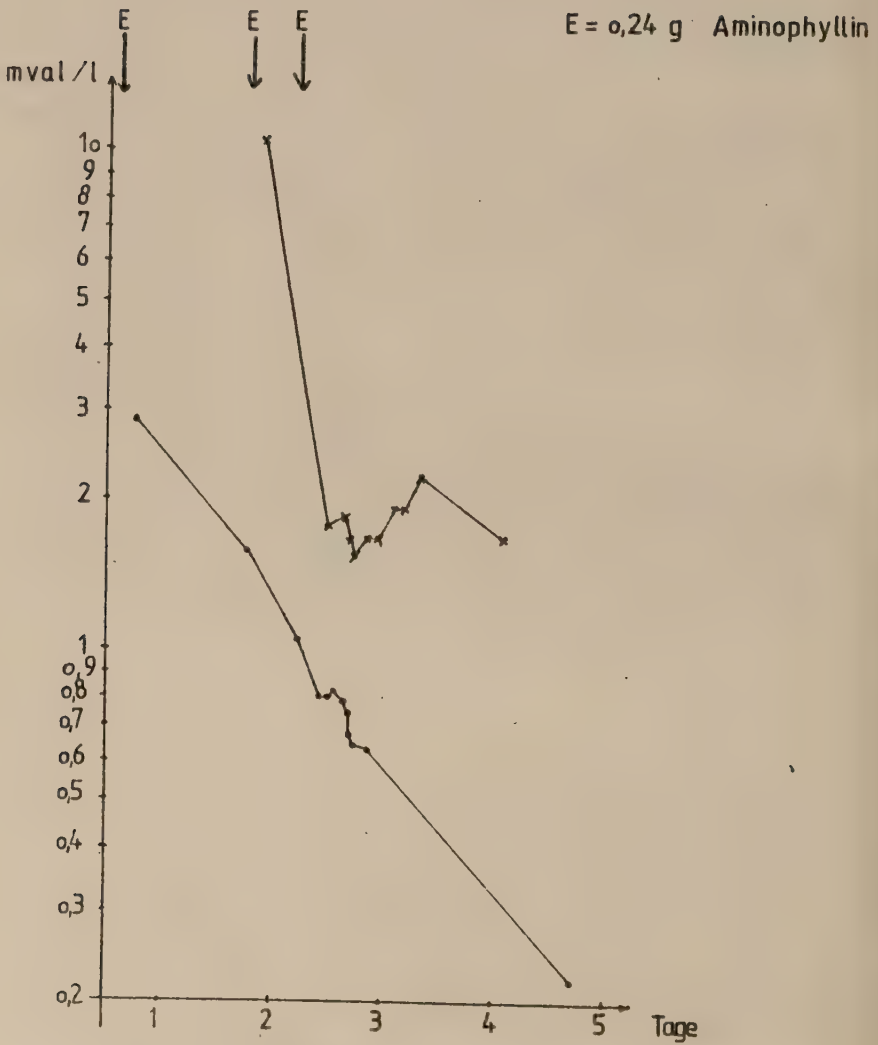


Abb. 6: Lithiumkonzentration in Serum (·) und Urin (x) in Fall 4.

5.5 FALL 5

Trotz der relativ großen Giftaufnahme (60 Tbl. Lithium-Duriles^R = 360 mval Lithium) verlief diese Intoxikation blande, weil als erstes Symptom der Vergiftung Übelkeit mit Erbrechen auftraten. Es kann daher nicht eindeutig geklärt werden, ob die Magenspülung die entscheidende Giftelimination herbeigeführt hat oder das Erbrechen vorher. Der gute Erfolg der Gabe von insgesamt 6 g Kochsalz zur Steigerung der Lithium-Clearance kann in diesem Fall mit der hohen Lithiumkonzentration im Urin (20,0 mval/l) belegt werden.

6. RICHTLINIEN FÜR DIE THERAPIE

Für die Therapie einer Lithium-Intoxikation steht uns ähnlich der Barbituratvergiftung kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Neben der Entgiftung sind in jedem Fall allgemeine Maßnahmen der Intensivpflege wie Infektionsprophylaxe, evtl. Digitalisierung, kontrollierte Flüssigkeitsbilanz, Lungenphysiotherapie, Sauerstoffzufuhr evtl. Intubation mit Beatmung und laufende Kontrolle von ZVD, Blutdruck, Puls und Temperatur erforderlich. Wegen der schnellen Resorption kann über kurze Zeit nach einer akuten Lithium-Vergiftung eine Magenspülung oder induziertes Erbrechen noch effektiv eingesetzt werden. Nach Anlegen einer Kochsalz (300 mval/6 Std.) - oder Mannit (10%) - Infusion sollte entschieden werden, ob eine Indikation für die Dialyse gegeben ist. (siehe auch S. 60).

Die unterschiedliche Wirksamkeit einzelner Diuretika bei der Steigerung der Lithium-Clearance wurde durch Versuchsreihen von verschiedenen Autoren belegt (169, 182).

Tabelle 15: Unterschiedliche Wirksamkeit einzelner Diuretika bei Lithium-Vergiftung (veränd. n. 169, 182).

Diuretikum	Lithium-Clearance
1. Kontrollgruppe	5,2
NaHCO ₃	9,2
Mannit i.v. (rasch)	9,9
Acetazolamid (Diamox ^R)	11,2
Mannit i.v. (langsam)	11,4
Aminophyllin	24,8
2. Furosemid	- 11
Wasser	- 8
Thiazide	- 2
Etacrynsäure	+ 2
Ammoniumchlorid	+ 2
Spironolaton	16
NaHCO ₃	27*
Acetazolamid	31'
Harnstoff	36'
Aminophyllin	58*
Signifikanz:	
	*: $p < 0,01$
	': $p < 0,05$

Durch Kombination der einzelnen Stoffe läßt sich die Lithium-Clearance nochmals steigern.

Die Gruppe der Thiazid-Diuretika wirkt ebenfalls am distalen Tubulus und hat daher keinen positiven Einfluß auf die Lithium-Ausscheidung (182). Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, ist der Carboanhydrasehemmer Acetazolamid (Diamox^R) sehr gut zur Lithium-Elimination geeignet. Durch seine Hemmung der Carboanhydrase werden vermehrt HCO_3^- und Na^+ in die Tubuli sezerniert, wodurch Lithium in erhöhtem Maße an das Bikarbonat-Anion gebunden ausgeschieden werden kann. Möglicherweise blockiert Acetazolamid zusätzlich die Lithium-Rückresorption im proximalen Tubulus (82).

Die beste "Therapie" wäre natürlich die Verhütung einer Lithium-Vergiftung. Folgende Punkte können dazu beitragen:

1. Klare psychiatrische Indikationsstellung (allerdings müssen Risiko und Unbequemlichkeiten der Behandlung auch gegen das Suizidrisiko und die persönlichen wie Familientragödien manisch depressiver Kranker abgewogen werden).
2. Internistische Untersuchung (Herz, Kreislauf, Nieren).
3. Vermehrt Serumkontrollen:
 - a) zu Beginn der Therapie und nach Dosisänderungen,
 - b) beim Ausklingen einer manischen Phase,
 - c) in Schwangerschaft bis nach Entbindung,
 - d) nach Operation und Narkose,
 - e) bei fiebrigen Infekten,
 - f) bei sonstigen Erkrankungen (Nieren),
 - g) bei Einnahme von Diuretika und salz-arter Diät.

4. Über die Punkte 3 a-g und Alarmsymptome einer Lithium-Vergiftung (Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit, Benommenheit, grober Tremor, verwaschene Sprache) aufgeklärte Patienten und Ärzte.
5. Kein Verschreiben von Klinikpackungen an Patienten und
6. nicht zuletzt psychotherapeutische Betreuung bzw. Kontakt zum Patienten mit Einschätzungsvermögen eines Suizidrisikos.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Der Einsatz von Lithium in der Psychotherapie hat seit Anfang der Sechziger Jahre einen enormen Aufschwung erlebt. Damit verbunden war allerdings die steigende Anzahl von Lithium-Intoxikationen (s. Tab. 2). In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, eine bestmögliche Therapie der Lithium-Vergiftung zu erstellen. Nach Erläuterungen zur Pharmakologie werden 5 Fälle von Lithium-Vergiftungen unterschiedlicher Schweregrade aus dem Patientengut der toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München dargestellt (siehe Tab. 16) und unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur ausgewertet. Die Intoxikationen wurden mit Peritonealdialyse, Magenspülung, Aminophyllin, forcierter Diurese (Osmotika, Diuretika), Natrium-Bikarbonat und -Laktat, Natrium- und Kaliumchlorid, Spironolacton und unterstützenden Maßnahmen (einschließlich externer Schrittmacher) therapiert. Ähnlich der Barbituratvergiftung steht bei der Behandlung der Lithium-Vergiftung kein spezifisches Anti-

dot zur Verfügung. Neben allgemeinen Intensivpflegemaßnahmen (Infektionsprophylaxe, evtl. Digitalisierung, kontrollierte Flüssigkeitsbilanz, Lungenphysiotherapie, Sauerstoffzufuhr, evtl. Intubation mit Beatmung) sollte eine Lithium-Vergiftung folgendermaßen behandelt werden:

1. Die Magenspülung oder induziertes Erbrechen ist wegen der raschen Resorption von Lithium nur kurze Zeit nach einer akuten Vergiftung effektiv.
2. Anlegen einer Mannit (10%)- oder Kochsalzinfusion (300 mval NaCl/6 Std.).
3. Indikationsstellung zur Hämo- oder Peritonealdialyse (verändert nach SCHOU, 1974):
 - a) Lithiumkonzentration von mehr als 4 mval/l. Dialyse in allen Fällen.
 - b) Lithiumkonzentration von 2-4 mval/l. Dialyse nur bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten (Pneumonie, Niereninsuffizienz ...).
 - c) Lithiumkonzentration von 0,6 - 2 mval/l. 3-stündliche Serumkontrolle und je nach Abfall der Serumkonzentration Dialyse bzw. Diuretika und unterstützende Maßnahmen.

Die Hämodialyse (ca. 5 l/Std.) senkt die Lithiumkonzentration im Blut am schnellsten. Um allerdings einem Wiederanstieg im Serum vorzubeugen, muß sie mehrere Male hintereinander durchgeführt werden oder gleich mit der nicht ganz so effektiven Peritonealdialyse (2 l /Std.) abgewechselt werden, die dafür technisch leichter anwendbar ist.

Von den Medikamenten ist Aminophyllin (ca. 500 mg i.v.) mit Abstand am erfolgreichsten bei der Steigerung der Lithiumclearance. Dem folgen in ihrer Wirksamkeit:

1. die osmotische Diurese mit Harnstoff oder Mannit und
2. der Carboanhydrasehemmer Acetazolamid (Diamox[®]), Natriumbikarbonat und Natrium- oder Kaliumlaktat.

Tabelle 16: Übersicht über 5 eigenen Fälle von Lithium-Intoxikationen

Alter Geschl.	Diagnose	Li.-Dosis	höchste Li.- Serumkonz.	Erste Symptome	Besonderheiten
61, ♀ 1975	endogene Depression	21,6 mval Li./die	2,0 mval/l	Benommenheit, Dysarthrie	Verg.chron.durch Niereninsuffizienz + Fieber. Tod nach sek.Herz-Kreislauf- versagen und Pneu- monie
54, ♀ 1976	Zyklothymie	24,3 mval Li./die	1,54 mval/l	Erbrechen, Tremor	Verg.chron. 2 Wo. nach Therapiebeginn bei Leberparenchym- schädigung
33, ♂ 1976	Zyklothymie	normal: 48,0 mval/die bei Einweisung: 73,2 mval/die	5,9 mval/l	Dysarthrie, Grimassieren, Benommenheit	evtl.suizidal nach 250 Tbl.Quilonum ret. Dauerschaden (nach 1/2 Jahr): cere- belläre Ataxie, Sprach- störung (Komplikation: Bradyarrhythmie mit Schrittmacher)

Tabelle 16: Fortsetzung

Alter Geschl.	Diagnose	Li.-Dosis	höchste Li.- Serumkonz.	Erste Symptome	Besonderheiten
58, ♀ 1977	endogene Depression	36,6 mval/die	2,9 mval/l	Durchfall, Benommen- heit, Krampfan- fälle	Chron. Vergiftung nach Narkose (Ope- ration). Komplikation: Hypertonie (200/ 100) ERS.
14, ♀ 1977	-	60 Tbl.Li.- Duriles, = 360 mval Li.	2,1 mval/l	Erbrechen	Suizidversuch; Komplikationslos nach sofortiger Magenspülung

Eine kombinierte Anwendung von Medikamenten aus diesen zwei Gruppen ist sicherlich sinnvoll. Danach folgen Kochsalz, Kaliumchlorid, Ammoniumchlorid, Spironolacton und Triamteren als Mittel, die nicht kontraindiziert, aber doch gegenüber den davor genannten zu schwach wirksam sind. Schließlich werden noch Diuretika erwähnt, deren Einsatz bei einer Lithium-Vergiftung ungünstig ist, da sie die Lithium-Clearance senken. Dies sind Thiazide, Etacrynsäure und vor allem Furosemid. Abschließend wird noch auf die sechs Punkte hingewiesen, einer Lithium-Intoxikation vorzubeugen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abrams, W., G. Hitzemberger, O. Smahel: Die Pharmakotherapie des kardiovaskulär-renalen Systems (aus Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1973).
2. Achong, M. R., P.G., Fernandez, P.J., McLeod: Fatal self-poisoning with lithium carbonate. Can. Med. Assoc. J. 112 (1975), 868-70.
3. Agulnik, P.L., A. Dimascio, P. Moore: Acute brain syndrome associated with lithium therapy. Am. J. Psychiatry 129 (1972), 621-3.
4. Allain, P., P. Alquier, D. Fresneau, P. Hachet: Etude de l'élimination du lithium au cours d'une intoxication avec anurie. Thérapie 28 (1973), 1135-42.
5. Allgén, L.G.: Laboratory experience of lithium toxicity in man. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 207 (1969), 98-104.
6. Almy, G.L., M.A. Taylor: Lithium retention in mania. Arch. Gen. Psychiatry 29 (1973), 232-4.
7. Angst, J., A. Dittrich, P. Grof: Der Verlauf affektiver Psychosen und seine Modifikation durch prophylaktische Anwendung von Imipramin und Lithium. Int. Pharmacopsychiatry 2 (1969), 1-11.
8. Angst, J.: Die Lithiumprophylaxe affektiver Psychosen. Ars. medici 60 (1970), 29-40.

9. Amdisen, A., M. Schou: Biochemistry of depression. Lancet I (1967), 507.
10. Amdisen, A.: Serum lithium determination for clinical use. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 20 (1967), 104-8.
11. Amdisen, A., H. Skjoldborg: Haemodialysis for lithium poisoning. Lancet II (1969), 213.
12. Amdisen, A., C.G. Gottfries, L. Jacobsson, B. Winblad: Grave lithium intoxication with fatal outcome. Acta Psych. Scand. Suppl. 255 (1974), 25-33.
13. Aoki, F.Y., J. Ruedy: Severe lithium intoxication: Management without dialysis and report of a possible teratogenic effect of lithium. Can. Med. Assoc. J. 105 (1971), 847-8.
14. Report of the APA task force: The current status of lithium therapy. Am. J. Psychiatry 132 (1975), 977-1001.
15. Baastrup, P.C., M. Schou: Lithium as a prophylactic agent; its effects against recurrent depressions and manic depressive psychosis. Arch. Gen. Psychiatry 16 (1967), 162-72.
16. Baastrup, P.C., J.C. Poulsen, M. Schou, K. Thomsen, A. Amdisen: Prophylactic lithium; double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent depressive disorders. Lancet II (1970), 326-30.

17. Baer, L., S.R. Platman, S. Kassir, R.R. Fieve:
Mechanisms of renal lithium handling and their
relationship to mineralocorticoids. J. Psychiatr.
Res. 8 (1971), 91-105.
18. Baer, L., A.H. Glassman, S. Kassir: Negative sodium
balance in lithium carbonate toxicity; evidence of
mineralocorticoid blockade. Arch. Gen. Psychiatry
29 (1973), 823-7.
19. Baldessarini, R.J., J.H. Stephens: Lithium carbonate
for affective disorders. Arch. Gen. Psychiatry 22
(1970), 72-7.
20. Baldessarini, R.J., J.F. Lipinski: Lithium salts 1970-
1975. Ann. Intern. Med. 83 (1975), 527-33.
21. Best, K., M. Kastner: Die Lithium-Therapie der Zyklo-
thymie. Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol. 7
(1974), 237-47.
22. Birch, N.J.: Biological effect of lithium salts.
Lancet II (1973), 46.
23. Birch, N.J.: Lithium accumulation in bone after oral
administration in rat and man. Clin. Sci. Mol. Med.
46 (1974), 409-13.
24. Brown, W.T.: The use of lithium carbonate in the treat-
ment of mood disorders. Can. Med. Assoc. J. 108 (1973)
742-51.
25. Brown, W.T.: Side effects of lithium therapy and their
treatment. Can. Med. Assoc. J. 21 (1976), 13-21.

26. Buhl, J., O.E. Hansen: Lithium forgiftning.
Ugeskr. Laeger 130 (1968), 1525-6.
27. Bunney, W.E., Jr.: Acute behavioral effects of lithium carbonate. Neurosci. Res. Programm Bull. 14 (1976), 124-31.
28. Busch, H.: Die Lithiumtherapie der affektiven Psychosen.
Med. Klin. 73 (1978), 1129-34.
29. Cade, J.F.J.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med. J. Aust. 36 (1949), 349-52.
30. Castaing, R., D. Bony, J.C. Favarel-Garrigues, J.P. Cardinaud: Intoxication aigue par le carbonate de lithium. Eur. J. Toxicol. 4 (1971), 412-5.
31. Mc Cawley, A., N.K. Shachnow, S. Mendell: Survival in lithium intoxication; status epilepticus and prolonged coma. NY State J. Med. 75 (1975), 407-9.
32. Chapman, A.J., G. Lewis: Iatrogenic lithium poisoning; a case report with necropsy findings. J. Okla. State Med. Assoc. 65 (1972), 491-4.
33. Coats, D.A., E.M. Trautner, S. Gershon: The treatment of lithium poisoning. Australas. Ann. Med. 6 (1957), 11-5.
34. Cohen, W.J. et N.H.: Lithium carbonate, haloperidol and irreversible brain damage. JAMA 230 (1974), 1283-7.

35. Coppen, A., R. Noguera, J. Bailey, B.H. Burns, M.S. Swani, E.H. Hare, R. Gardner, R. Maggs: Prophylactic lithium in affective disorders: a controlled trial. *Lancet* II (1971), 275-9.
36. Corcoran, A.C., R.D. Taylor, L. Page: Lithium poisoning from the use of salt substitutes. *JAMA* 139 (1949), 685-8.
37. Corrodi, H., K. Fuxe, T. Hökfelt, M. Schou: The effect of lithium on cerebral monoamine neurons. *Psychopharmacologica (Berl.)* 11 (1967), 345-53.
38. Cundall, R.L., P.W. Brooks, L.G. Murray: Controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders. *Psychol. Med.* 2 (1972), 308-11.
39. Daumézon, G., M. Guibert, P. Chanoit: Un cas d'intoxication grave par le lithium. *Ann. Méd. Psychol.* 113 (1955), 673-9.
40. Davis, J.M., E. Barlett, B.A. Termini: Overdosage of psychotropic drugs. *Dis. Nerv. Syst.* 29 (1968), 246-56.
41. Demers, R.G., G.R. Henninger: Pretibial edema and sodium retention during lithium carbonate treatment. *JAMA* 214 (1970), 1845-8.
42. Demers, R.G., G.R. Henninger: Electrocardiographic T-wave-changes during lithium carbonate treatment. *JAMA* 218 (1971), 381-6.

43. Demers, R.G., R.L. Harris: Die Wirkung von Natrium in der Diät auf die renale Lithiumausscheidung bei manisch depressiver Erkrankung. Dis. Nerv. Syst. 31 (1972), 372-5.
44. Dias, N., A.G. Hocken: Oliguric renal failure complicating lithium carbonate therapy. Nephron 10 (1972), 246-9.
45. Doerr, P., D. Stamm: Flammenphotometrische Lithiumbestimmung im Serum. Clin. Chemie 6 (1968), 178-82.
46. Dousa, T., O. Hechter: The effect of NaCl and LiCl on vasopressinsensitive adenylycyclase. Life Sci. (I) 9 (1970), 765.
47. Dyson, W.L., M. Mendelson: Recurrent depression and lithium ion. Am. J. Psychiatry 125 (1968), 544-8.
48. Egli, H.: Erfahrungen mit der Lithium-Prophylaxe in einer psychiatrischen Poliklinik. Schweiz. Med. Wochenschr. 101 (1971), 157-67.
49. Elizur, A., B. Shopsin, S. Gershon, A. Ehlenberger: Intra-extracellular lithium ratios and clinical course in affective states. Clin. Pharmacol. Ther. 13 (1972), 947-52.
50. Erwin, C.W., C.J. Gerber, S.D. Morrison, J.F. James: Lithium carbonate and convulsive disorders. Arch. gen. Psychiat. 28 (1973), 646-48.

51. Favarel-Garrigues, B. et J.C., M. Bourgeois: Deux cas d'intoxication grave par le carbonate de lithium. *Ann. Méd. Psychol.* 130 (1972), 253-7.
52. Feuerstein, V.: *Anaesthesie und Nierenfunktion.* Springer Berlin, Heidelberg, New York, (1969).
53. Fieve, R.R., S. Platman, R. Plutchik: The use of lithium in affective disorders: I. Acute endogenous depression. *Am. J. Psychiatry* 125 (1968), 487-91.
54. Fieve, R.R., S. Platman: Lithium and thyroid function in manic depressive psychosis. *Am. J. Psychiatry* 125 (1968), 527-30.
55. Flemenbaum, A.: Lithium carbonate toxicity. *JAMA* 227 (1974), 941-2.
56. Floru, L.: Klinische Behandlungsversuche des Lithium-bedingten Tremors durch einen Betarezeptoren-Antagonisten. *Int. Pharmacopsychiatry* 6 (1971), 197-222.
57. Francis, R.I., M.A. Traill: Lithium distribution in the brains of two manic patients. *Lancet* II (1970), 523-4.
58. Fry, D.E., V. Marks: Value of plasma lithium monitoring. *Lancet* I (1971), 886-8.
59. Gabriel, E., G. Hofmann, G. Lenz, P. Schuster: Zwei Fälle von suizidaler Lithiumintoxikation. *Wien. Med. Wochenschr.* 125 (1975), 520-2.

60. Gaind, R., B.M. Saran: Treatment of acute lithium intoxication. *Lancet* I (1970), 197-8.
61. Gaind, R., B.M. Saran: Acute lithium poisoning. *Postgrad. Med. J.* 46 (1970), 629-31.
62. Gautier, J., M. Breteau, F. Lamisse, P. Bienvenu, G. Ginies: L'intoxication aigue par le carbonate de lithium. *Eur. J. Toxicol.* 5 (1972), 125-31.
63. Gautier, L., M. Breteau, F. Lamisse, P. Bienvenu, G. Ginies: L'intoxication aigue par le carbonate de lithium. *Sem. Hop. Paris* 48 (1972), 3117-22.
64. Gershon, S., A. Yuwiler: Lithium ion: a specific psychopharmacological approach to the treatment of mania. *J. Neuropsychiatry* 1 (1960), 229-41.
65. Gershon, S.: Psychopharmacology of the lithium ion. *Dis. Nerv. Syst.* 31 (1970), 333-5.
66. Glesinger, B.: Evaluation of lithium in treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 41 (1954), 277-83.
67. Goldwater, L., M. Pollock: Neurological sequelae after lithium intoxication. *NZ. Med. J.* 84 (1976), 356-8.
68. Gonick, H.C.: Trace metals and the scidney. *Mineral Electrolyte Metab.* 1 (1978), 107-20.
69. Gonzales, R., H. Lauter: Zur Therapie manisch depressiver Psychosen mit Lithium-Salzen. *Nervenarzt* 39 (1968), 11-6.

70. Goodman, L.S., A. Gilman: The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan publishing Co., New York 5. edition (1971), 821-2.
71. Greenspan, K., R. Green, J. Durell: Retention and distribution patterns of lithium; a pharmacological tool in studying the pathophysiology of manic depressive psychosis 125 (1968), 512-9.
72. Greil, W.: Lithium-Prophylaxe. Med. Welt 27 (1976), 517-22.
73. Hanlon, L.W., M. Romaine, F.J. Gilroy, J.E. Deitrick: Lithiumchlorid as a substitute for sodiumchlorid in the diet. JAMA 139 (1949), 688-92.
74. Hansen, H.E., A. Amdisen: Lithium intoxication. Quaterly J. of Med. New Series XLVII 186 (1978), 123-44.
75. Hansen, J.L.: The measurement of serum and urine lithium by atomic absorption spectrophotometry. Am. J. Med. Technol. 34 (1968), 625-33.
76. Harris, C.A., F.A. Jenner: The inhibition of the action of vasopressin by lithium ions. J. Physiol. Lond. 200 (1969), 59 p.
77. Harris, C.A., F.A. Jenner: Some aspects of the inhibition of the action of antidiuretic hormone by lithium ions in the rat kidney and bladder of the toad. Br. J. Pharmacol. 44 (1972), 223-32.

78. Hartigan, G.P.: The use of lithium salts in affective disorders. Br. J. Psychiatry 109 (1963), 810-4.
79. Von Hartitzsch, B., N.A. Hoenich, R.J. Leigh, R. Wilkinson, T.H. Frost, A. Weddel, G.A. Posen: Permanent neurological sequelae despite hemodialysis for lithium intoxication. Br. Med. J. 4 (1972), 757-9.
80. Haškovec, K., K. Ryšánek: Die Wirkung von Lithium auf den Metabolismus der Katecholamine und Indolalkylamine beim Menschen. Arzneim. - Forsch. 19 (1969), 426-9.
81. Hawkins, J.B., P.R. Dorken: Lithium. Lancet I (1969), 839-40.
82. Herreo, F.A.: Lithium carbonate toxicity. JAMA 226 (1973), 1109-10.
83. Hisayasu, G.H., J.L. Cohen, R.W. Nelson: Determination of plasma and erythrocyte lithium concentrations by atomic absorption spectrophotometry. Clin. Chem. 23 (1977), 41-5.
84. Hole, G.: Zur Lithium-Prophylaxe der Depressionen. Med. Monatsschr. 24 (1970), 532-5.
85. Holmberg, M.B.: (ohne Titel). Acta. Psychiatr. Scand. Suppl. 207 (1969), 58.
86. Horowitz, L.C., G.U. Fisher: Acute lithium toxicity. N. Engl. J. Med. 281 (1969), 1369.

87. Hullin, R.P., R. Mc. Donald, M.N.E. Allsopp:
Prophylactic lithium in recurrent affective disorders. *Lancet* I (1972), 1044-6.
88. Humbert, G., J.P. Fillastre, J. Leroy: Intoxication par le lithium. *Sem. Hop. Paris* 50 (1974), 509-14.
89. Hurtig, H.I., W.L. Dyson: Lithium toxicity enhanced by diuresis. *N. Engl. J. Med.* 290 (1974), 748-9.
90. Hussey, H.H.: Lithium retention. *JAMA* 226 (1973), 1115.
91. Ibe, K., S. Kanowski: Über die Gefahr der Lithiumintoxikation und ihre Behandlung. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* 204 (1972), 125.
92. Jensen, H., J. Ladefoged: Delayed absorption of lithium in intoxication. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 8 (1975), 285.
93. Jephcott, G., R.J. Kerry: Lithium: an anaesthetic risk. *Br. J. Anaesth.* 46 (1974), 389-90.
94. Johansen, S., T. Gjoldberg: Lithiumintoksikasjon; et fatalt tilfelle. *Tidsskr. Nor. Laegeforen* 95 (1975), 160-2.
95. Johnson, G.F., M. Maccario, S. Gershon, J. Korein:
The effects of lithium on the electroencephalogram; behaviour and serum electrolytes. *J. Nerv. Ment. Dis.* 151 (1970), 273-89.

96. Johnson, G.F.: Lithium neurotoxicity. Aust. NZ. J. Psychiatry 10 (1976), 33-8.
97. Juul-Jensen, P., M. Schou: Permanent brain damage after lithium intoxication. Br. Med. J. 4 (1973), 673.
98. Katz, R., T.N. Chase, I.J. Kopin: Evoked release of Norepinephrine and Serotonin from brain slices; inhibition by lithium. Science 162 (1968), 466-7.
99. Keynes, R.D., R.C. Swan: The permeability of frog muscle fibres to lithium ions. J. Physiol. (Lond.) 147 (1959), 626-38.
100. King, L.J., J.L. Carl, E.G. Archer, M. Castellanet: Effects of lithium on brain energy reserves and cations in vivo. J. Pharmacol. Exp. Ther. 168 (1969), 163-70.
101. Mc. Knelly, W.V.Jr., J.P. Tupin, M. Dunn: Lithium in hazardous circumstances with one case of lithium toxicity. Compr. Psychiatry 11 (1970), 279-86.
102. Koufen, H., U. Consbruch: Die Lithiumintoxikation; Beobachtung an 6 Fällen. Nervenarzt 43 (1972), 145-52.
103. Koufen, H.: Fortschritte in der psychiatrischen Therapie durch die Lithiumbehandlung. Med. Klin. 73 (1978), 563-9.
104. Lang, E., L. Koenig: Lithiumintoxikationen. Act. Nerv. Super. 16 (1974), 197-8.

105. Lauter, H.: Die Lithiumtherapie; Behandlungstechnik und Ergebnisse. Med. Welt 24 (1973), 90-94.
106. Lavender, S., J.N. Brown, W.T. Berill: Acute renal failure and lithium intoxication. Postgrad. Med. J. 49 (1973), 277-9.
107. Lee, C.R., S.E. Hill, M. Dinnitrakoudi, F.A. Jenner, R.J. Pollitt: The relationship of plasma to erythrocyte lithium levels in patients taking lithium carbonate. Br. J. Psychiatry 127 (1975), 596-8.
108. Leonhardt, K.F.: Pharmakodynamische Aspekte der Lithiumtherapie. Dtsch. Med. Wochenschr. 99 (1974), 715-7.
109. Leu Tseng, H.: Interstitial myocarditis probably related to lithium carbonate intoxication. Arch. Pathol. 92 (1971), 444-8.
110. Leung, A.S.H.: Lithium carbonate. Can. Psychiatr. Assoc. J. 15 (1970), 189-99.
111. Levy, S.T., J.N. Forrest, G.R. Heninger: Chlorthiazidbehandlung des Lithium-induzierten Diabetes insipidus. Am. J. Psychiatry 130 (1973), 1014-8.
112. Lindkaer-Jensen, S., P. Nellemann-Sorensen: Inhibition of salicylate and lithium absorption in the human intestine by Copper sulfate. Arch. Toxicol. (Berl.) 35 (1976), 175-9.
113. Ljungberg, S., L. Paalzow: Some pharmacological properties of lithium. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 207 (1969), 68-82.

114. Luby, E.D., D. Schwartz, H. Rosenbaum: Lithium carbonate induced myxedema. JAMA 218 (1971), 1298-9.
115. Lutz, E.G.: Lithium toxicity precipitated by diuretics. J. Med. Soc. NJ. 72 (1975), 439-40.
116. Macfie, A.C.: Lithium poisoning precipitated by diuretics. Br. Med. J. 1 (1975), 516.
117. Maggs, R.: Treatment of manic illness with lithium carbonate. Br. J. Psychiatry 109 (1963), 56-65.
118. Maggs, R.: Lithium intoxication. Br. Med. J. 1 (1973), 416.
119. Maizels, M.: Active cation transport in erythrocytes; active transport and secretion. Symp. Soc. Exp. Biol. 8 (1954), 202-227.
120. Marini, J.L.: On the significance of the erythrocyte lithium to plasma lithium ratio. Br. J. Psychiatry 130 (1977), 139-43.
121. Melia, P.I.: Prophylactic lithium; a double blind trial in recurrent affective disorders. Br. J. Psychiatry 116 (1970), 621-4.
122. Mendels, J., S.K. Secunda, L. Dyson: Antidepressive Wirkung von Lithiumkarbonat im kontrollierten Versuch. Arch. Gen. Psychiatry 26 (1972), 154-7.
123. Messini, M.: Lithium toxicity and sodium intake. Lancet II (1971), 266.

124. Murphy, D.L., F.K. Goodwin, W.E. Bunney Jr.: Aldo-sterone and sodium response to lithium admini-stration in man. *Lancet* II (1969), 458-61.
125. Murphy, D.L., F.K. Goodwin, W.E. Bunney Jr.: Leuko-zytosis during lithium treatment. *Am. J. Psychiatry* 127 (1971), 1559-61.
126. Nielsen, J.: Magnesium-lithium studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 40 (1964), 190-6.
127. Noyes, R.Jr.: Lithium carbonate. *Dis. Nerv. Syst.* 30 (1969), 318-21.
128. Öbeck, A.: Mannitolinfusion and lithium excretion. *Br. Med. J.* 4 (1972), 550.
129. Oh, T.E.: Furosemide and lithium toxicity. *Anaesth. Intensive Care* 5 (1977), 60-2.
130. Ottosen, J.O.: Lithium in psychiatry; introduction. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 207 (1969), 9-11.
131. Perez, G.O., J.R. Oster, G.A. Vaamonde: Incomplete syndrom of renal tubular acidosis induced by lithium carbonate. *J. Lab. clin. Med.* 86 (1975), 386-94.
132. Piton, M., M.L. Barthe, D.Laloum, J. Davy, E. Poilpré, R. Venezia: Intoxication aiguë par le lithium à propos de deux cas. *Thérapie* 28 (1973), 1123-33.

133. Platman, S.R., J.G. Hilton: Kortikosteroidkonzentration in Plasma und Harn während der Lithiumbehandlung. Dis. Nerv. Syst. 32 (1971), 542-4.
134. Prien, R.F., E.M. Caffey Jr., C.J. Klett: Lithium carbonate. Dis. Nerv. Syst. 32 (1971), 521-31.
135. Prien, R.F., E.M. Caffey Jr., C.J. Klett: Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic depressive illness. Arch. Gen. Psychiatry 28 (1973), 337-41.
136. Prien, R.F., E.M. Caffey Jr., C.J. Klett: Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. Arch. Gen. Psychiatry 29 (1973), 420-5.
137. Prien, R.F., E.M. Caffey Jr., C.J. Klett: Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. Am. J. Psychiatry 131 (1974), 198-203.
138. Racle, J.P., R. Chausset: Traitement par diurèse forcée au furosémide de l'intoxication aiguë par le lithium. Eur. J. Toxicol. Environ. Hyg. 9 (1976), 251-6.
139. Radomski, J.L., H.N. Fuyat, A.A. Nelson, P.K. Smith: Toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride. J. Pharmacol. Exp. Ther. 100 (1950), 429-44.
140. Roberts, E.L.: A case of chronic mania treated with lithium citrate and terminating fatally. Med. J. Aust. II (1950), 261-2.

141. Sandifer, M.G.: Lithium and diuretics. J.Ky. Med. Assoc. 75 (1977), 119-20.
142. Saran, B.M., R. Gaing: Prophylactic lithium? Lancet II (1968), 284-5.
143. Saran, B.M., R. Gaing: Lithium. Clin. Toxicol. 6 (1973), 257-69.
144. Schildkraut, J.J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. Am. J. Psychiatry 122 (1965), 509-22.
145. Schildkraut, J.J., S.M. Schauberg, I.J. Kopin: The effects of lithium ion on H³-norepinephrine metabolism in brain. Life Sci. 5 (1966), 1479-83.
146. Schildkraut, J.J., M.A. Logue, G.A. Dodge: The effects of lithium salts on the turnover and metabolism of norepinephrine in rat brain. Psychopharmacologica 14 (1969), 135-41.
147. Schlangenhau, G., J. Tupin, R.B. White: The use of lithium carbonate in the treatment of manic psychosis. Am J. Psychiatry 123 (1966), 201-7.
148. Schou, M., N. Juel-Nielsen, E. Stromgren, H. Voldby: The treatment of manic psychosis by the administration of lithium salts. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 17 (1954), 250-60.
149. Schou, M.: Lithium studies I, II, III. Acta Pharmacol. Toxicol. 15 (1958), 70-84, 85-98, 115-124.

150. Schou, M., P.C. Baastrup: Li-treatment of manic depressive disorders. JAMA 201 (1967), 696-8.
151. Schou, M., A. Amdisen, S.E. Jensen, T. Olsen:
Occurrence of goitre during lithium treatment. Br. Med. J. 3 (1968), 710-3.
152. Schou, M.: Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis. J. Psychiatr. Res. 6 (1968), 67-95.
153. Schou, M., A. Amdisen, J. Trap-Jensen: Lithium poisoning. Am. J. Psychiatry 125 (1968), 520-7.
154. Schou, M., A. Amdisen, K. Thomsen: Clinical and experimental observations concerning the absorption and elimination of lithium and on lithium poisoning. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 203 (1968), 153-5.
155. Schou, M.: Lithium: Elimination rate, dosage, control, poisoning, goitre, mode of action. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 207 (1969), 49-53.
156. Schou, M., P.C. Baastrup, P. Grof, P. Weis, J. Angst: Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. Br. J. Psychiatry 116 (1970), 615-9.
157. Schou, M.: Lithium in heart muscle. Arch. Pathol. 94 (1972), 277.
158. Schou, M., M.D. Goldfield, M.R. Weinstein, A. Ville-neuve: Lithium and pregnancy I: Report from the registered lithium babies. Br. Med. J. 2 (1973), 135-6.

159. Schou, M., A. Amdisen, O.R. Steenstrup: Lithium and pregnancy II: Hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. Br. Med. J. 2 (1973), 137-8.
160. Schou, M., A. Amdisen: Lithium and pregnancy III: Lithium ingestion by children breast fed by women on lithium treatment. Br. Med. J. 2 (1973), 138.
161. Schou, M.: Heutiger Stand der Lithium Rezidivprophylaxe bei endogenen affektiven Erkrankungen. Nervenarzt 45 (1974), 397-418.
162. Schou, M.: Clinical behavioral effects of lithium. Clinical prophylactic effects and clinical pharmacology of lithium. Neurosci. Res. Program. Bull. 14 (1976), 117-24.
163. Schou, M.: Pharmacology and toxicology of lithium. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 16 (1976), 231-43.
164. Schou, M.: Advances in lithium therapy. Curr. Psychiatr. Ther. 16 (1976), 139-53.
165. Sedvall, G., B. Jönsson, U. Pettersson, K. Levin: Effects of lithium salts on plasma protein bound iodine and uptake of J 131 in thyroid gland of man and rat. Life Sci. 7 (1968), 1257-64.
166. Sedvall, G., U. Pettersson, B. Fyrö: Beziehungen zwischen renaler Lithiumclearance und Körpergewicht. Pharmacologica Clinica 2 (1970), 231-5.

167. Shopsin, B.: Effects of lithium on thyroid function. A review. *Dis. Nerv. Syst.* 31 (1970), 237-44.
168. Shopsin, B., R. Friedmann, S. Gershon: Lithium and leucozytosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12 (1971), 923-8.
169. Shrader, D.A.: The physiology and toxicology of lithium. *J. Kans. Med. Soc.* 73 (1972), 24-30.
170. Sikes, J.C. et S.C.: Lithium carbonate treatment in psychiatry. *Dis. Nerv. Syst.* 31 (1970), 52-5.
171. Singer, K., R. Cheng, M. Schou: A controlled evaluation of lithium in the premenstrual tension syndrome. *Brit. J. Psychiatr.* 124 (1974), 50-1.
172. Sivadon, P., P. Chanoit: L'emploi du lithium dans l'agitation psychomotrice à propos d'une expérience clinique. *Ann. Méd. Psychol.* 113 (1955), 790-6.
173. Sletten, I.W., S. Gershon: The premenstrual syndrome: a discussion of its pathophysiology and treatment with lithium ion. *Comprehens. Psychiatr.* 7 (1966), 197-206.
174. Sørensen, R., J. Jensen, J. Mulder, M. Schou: Polyurie, Polydipsie. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 243 (1973), 39.
175. Spring, G., D. Schweid, C. Gray, J. Steinberg, M. Horowitz: A double blind comparison of lithium and chlorpromazine in treatment of manic states. *Am. J. Psychiatry* 126 (1970), 1306-10.

176. Stallone, F., E. Shelley, J. Mendlewicz, R.R. Fieve:
The use of lithium in affective disorders III.
Am. J. Psychiatry 130 (1973), 1006-10.
177. Stern, D.M., R. Fieve, N. Neff, E. Costa: The effect
of lithium on the turnover of brain and heart cate-
cholamines. Pharmacologist 9 (1967), 210.
178. Stern, R.L.: Severe lithium chlorid poisoning with
complete recovery. JAMA 139 (1949), 710-1.
179. Straker, M.: Clinical experience with lithium car-
bonate. Can. Psychiatr. Assoc. J. 15 (1970), 21-7.
180. Strayhorn, J.M.Jr., J. AL. Nash: Severe neurotoxicity
despite 'therapeutic' serum lithium levels. Dis.
Nerv. Syst. 38 (1977), 107-11.
181. Tangedahl, T.N., T.G. Gerald: Myocardial irritability
associated with lithium carbonate therapy. N. Engl.
J. Med. 187 (1972), 867-9.
182. Thomsen, K., M. Schou: Renal lithium excretion in man.
Amer. J. Physiol. 215 (1968), 823-27.
183. Thomsen, K.: Renal lithium elimination in man and
active treatment of lithium poisoning. Acta
Psychiatr. Scand. Suppl. 207 (1969), 83-4.
184. Thomsen, K., M. Schou: The effect of prolonged admini-
stration of hydrochlorothiazide on renal lithium
clearance and the urine flow of ordinary rats and
rats with diabetes insipidus. Pharmacopsychiatr. 6
(1973), 264-9.

185. Thomsen, K., M. Schou: The treatment of lithium poisoning; in lithium research and therapy. Johnson, F.N., edit; New York 1975, 227-35.
186. Thomsen, K.: Renal elimination of lithium in rats with lithium intoxication. J. Pharmacol. Exp. Ther. 199 (1976), 483-9.
187. Thornton, W.E., B.J. Pray: Lithium intoxication; a report of two cases. Can. Psychiatr. Assoc. J. 20 (1975), 281-2.
188. Trautner, E.M., R. Morris, C.H. Noack, S. Gershon: The excretion and retention of ingested lithium and its effects on the ionic balance of man. Med. J. Aust. 42 (1955), 280-91.
189. Tsuang, M.: Lithium therapy: practical aspects. Dis. Nerv. Syst. 37 (1976), 282-5.
190. Tupin, J.P., G.K. Schlangenhau, D.L. Creson: Lithium effects on electrolyte excetion. Am J. Psychiatry 125 (1968), 536-43.
191. Van der Velde, C.D.: Toxicity of lithium carbonate in elderly patients. Am. J. Psychiatry 127 (1971), 1075-7.
192. Verbov, J.L., J.D. Philipps, D.G. Fife: A case of lithium intoxication. Postgrad. Med. J. 41 (1965), 190-2.
193. Weinstein, M., M.D. Goldfield: Lithium ion toxicity and pregnancy. JAMA 214 (1970), 1325-6.

194. Wilbanks, G.D., B. Bressler, C.H. Peete Jr., W.B. Cherny, W.L. London: Toxic effects of lithium carbonate in a mother and newborn infant. JAMA 213 (1970), 865-7.
195. Williamson, B.: Psychiatry since lithium. Dis. Nerv. Syst. 27 (1966), 775-82.
196. Wilson, J.H., A.J. Donker, G.K. van der Hem, J. Wientjes Peritoneal dialysis for lithium poisoning. Br. Med. J. 2 (1971), 749-50.
197. Woody, J.N., W.L. London, G.D. Wilbanks Jr.: Lithium toxicity in a newborn. Pediatrics 47 (1971), 94-6.
198. Wren, J.C.: Lithium carbonate: Dosage, serum levels and toxicity. J. Maine Med. Assoc. 63 (1972), 146-8.
199. Wren, J.C., N.S. Kline, T.D. Cooper, E. Varqa, O. Canal Evaluation of lithium therapy in chronic alcoholism. Clin. Med. 81 (1974), 33-7.
200. Zall, H., G. Therman, J. Myers: Lithium carbonate: A clinical study. Am. J. Psychiatry 125 (1968), 549-55.
201. Zingraff, J., P. Jungers, T. Düreke, N.K. Man, J. Crosnier: Intoxication accidentelle par le lithium chez un hémodialysé chronique. Nouv. Presse Med. 4 (1975), 3183-5.

202. Suppl.: Consbruch, U., M. Orth, R. Degkwitz:
Zur klinischen Anwendung von Lithium-
Aspartat. Arneim. Forsch. 24 (1974),
1077.

Herrn Dr. Max Daunderer bin ich für die Themen-
stellung sowie die stetige Beratung und Unter-
stützung bei der Durchführung der Arbeit sehr dank-
bar. Die fünf Kasuistiken wurden mir freundlicher-
weise von Priv.-Doz. Dr. M. v. Clarmann zur Ver-
fügung gestellt. Nicht zuletzt möchte ich Herrn
Prof. Dr. Weger für die bereitwillige Übernahme
der Arbeit danken.

LEBENS LAUF

Am 13. 6. 1950 wurde ich Jan Stefan Schmidt-Colinet nach meiner Zwillingschwester, als 4. Kind des Juristen Dr. Herbert Schmidt-Colinet und seiner Frau Annemarie geb. Gelpke in Göttingen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in München wechselte ich in das Oskar von Miller - Gymnasium (München), an dem ich im Mai 1970 die Reifeprüfung ablegte. Im Anschluß daran war ich ein halbes Jahr als Pfleger tätig.

Vom Sommersemester 1970 an studierte ich 5 Semester Biologie an der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen (Vordiplom nach 4. Semester, Note 2), bis ich zum Wintersemester 1973/74 meine Zulassung zum Medizinstudium an der Ruhr-Universität in Bochum erhielt. Nach dem Physikum (Ostern 1975) wechselte ich an die Johannes Gutenberg-Universität Mainz und beendete mein Medizinstudium nach dem praktischen Jahr an den Städtischen Kliniken in Wiesbaden (Wahlfach: Gynäkologie) im September 1979 mit dem 3. Teil des Staatsexamens (AO).

Seit 15. September bin ich als Assistenzarzt auf der Geburtshilflichen gynäkologischen Abteilung des Heilig-Geist-Hospitals in Bingen tätig.

Am 31.3.1978 heiratete ich Johanna Weber, die zur Zeit als Assistenzärztin (Anästhesie) im selben Haus arbeitet.

Druck + Erstellung

Kh. Reinartz

Fotokopier- u. Vervielfältigungszentrum

Münsterstraße 19/21

6500 Mainz / Rh

Telefon: 06131/22400

